



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202337477 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：111149127

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

*A61K33/36 (2006.01)**A61K9/19 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61K47/02 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/20 (2006.01)**A61K47/40 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/02/01 美國

62/110,574

2015/04/03 美國

62/142,709

(71)申請人：美商錫羅斯製藥公司 (美國) SYROS PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：法迪 克里旭納 VADDI, KRISHNA (US)；庫魯馬達里 庫瑪 KURUMADDALI,

KUMAR (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：104 項 圖式數：9 共 0 頁

(54)名稱

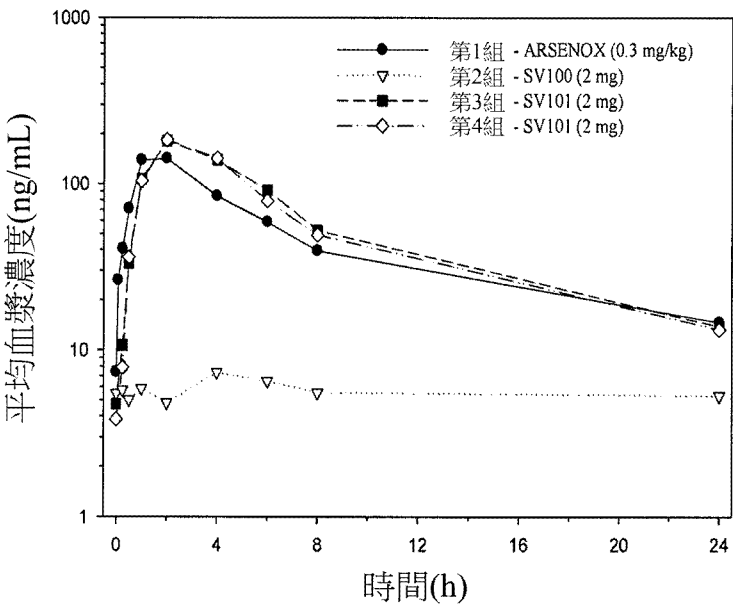
用於病患口服之含砷高表面積冷凍乾燥組合物

(57)摘要

本發明係關於藉由向有需要之個體經口投與含砷冷凍乾燥組合物治療惡性病(諸如腫瘤或癌症)。惡性病包括各種血液惡性病，諸如急性骨髓性白血病(AML)(包括急性前髓細胞性白血病(APL))、骨髓發育不良症候群(MDS)、多發性骨髓瘤(MM)及淋巴瘤；及實體腫瘤，包括多形性膠質母細胞瘤及乳癌。砷治療已在數種癌症治療中顯示極大前景，但需要每日靜脈內(IV)投與。本發明係關於一種新穎調配物，其包含含砷冷凍乾燥組合物。因此，該調配物促進全身生物可用性與目前實施的三氧化二砷的靜脈內(IV)投與相當。本發明亦關於一種用於冷凍乾燥三氧化二砷、製備包含含砷冷凍乾燥組合物之經口調配物的方法，及一種使用該經口調配物治療患有惡性病之個體的方法。

The present invention relates to treating malignancies such as tumors or cancers by orally administering lyophilized compositions comprising arsenic to a subject in such need. Malignancies include various hematological malignancies, such as acute myeloid leukemia (AML) including acute promyelocytic leukemia (APL), myelodysplastic syndrome (MDS), multiple myeloma (MM) and lymphomas and solid tumors including glioblastoma multiforme and breast cancer. Arsenic treatment has shown great promise in the treatment of several cancers but requires daily intravenous (IV) administration. This invention relates to a novel formulation comprising a lyophilized compositions comprising arsenic. As a result, the formulation facilitates a systemic bioavailability comparable to that of intravenous (IV) administration of arsenic trioxide currently practiced. The present invention also relates to a method for lyophilizing the arsenic trioxide, preparing the oral formulation comprising lyophilized compositions comprising arsenic, and a method for treating a subject with malignancies using the oral formulation.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於病患口服之含砷高表面積冷凍乾燥組合物

【英文發明名稱】

HIGH SURFACE-AREA LYOPHILIZED COMPOSITIONS
COMPRISING ARSENIC FOR ORAL ADMINISTRATION IN
PATIENTS

【中文】

本發明係關於藉由向有需要之個體經口投與含砷冷凍乾燥組合物治療惡性病(諸如腫瘤或癌症)。惡性病包括各種血液惡性病，諸如急性骨髓性白血病(AML)(包括急性前髓細胞性白血病(APL))、骨髓發育不良症候群(MDS)、多發性骨髓瘤(MM)及淋巴瘤；及實體腫瘤，包括多形性膠質母細胞瘤及乳癌。砷治療已在數種癌症治療中顯示極大前景，但需要每日靜脈內(IV)投與。本發明係關於一種新穎調配物，其包含含砷冷凍乾燥組合物。因此，該調配物促進全身生物可用性與目前實施的三氧化二砷的靜脈內(IV)投與相當。本發明亦關於一種用於冷凍乾燥三氧化二砷、製備包含含砷冷凍乾燥組合物之經口調配物的方法，及一種使用該經口調配物治療患有惡性病之個體的方法。

【英文】

The present invention relates to treating malignancies such as tumors or cancers by orally administering lyophilized compositions comprising arsenic to a subject in such need. Malignancies include various hematological malignancies, such as acute myeloid leukemia

(AML) including acute promyelocytic leukemia (APL), myelodysplastic syndrome (MDS), multiple myeloma (MM) and lymphomas and solid tumors including glioblastoma multiforme and breast cancer. Arsenic treatment has shown great promise in the treatment of several cancers but requires daily intravenous (IV) administration. This invention relates to a novel formulation comprising a lyophilized compositions comprising arsenic. As a result, the formulation facilitates a systemic bioavailability comparable to that of intravenous (IV) administration of arsenic trioxide currently practiced. The present invention also relates to a method for lyophilizing the arsenic trioxide, preparing the oral formulation comprising lyophilized compositions comprising arsenic, and a method for treating a subject with malignancies using the oral formulation.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於病患口服之含砷高表面積冷凍乾燥組合物

【英文發明名稱】

HIGH SURFACE-AREA LYOPHILIZED COMPOSITIONS
COMPRISING ARSENIC FOR ORAL ADMINISTRATION IN
PATIENTS

【技術領域】

本發明係關於藉由向個體投與含砷冷凍乾燥組合物治療諸如腫瘤或癌症之惡性病。惡性病包括各種血液惡性病，諸如包括急性前髓細胞性白血病(APL)之急性骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、多發性骨髓瘤(MM)及淋巴瘤；及實體腫瘤，包括多形性膠質母細胞瘤及乳癌。

習知砷治療已在數種癌症治療中展示極大前景，但需要每日靜脈內(IV)投與。相比之下，本發明之經口調配物提供與目前實踐的三氧化二砷的靜脈內(IV)投與相當的全身生物可用性。其亦展現超過三(3)個月的存放期且與藉由靜脈內投與方法提供相比，提供更加方便、風險較小且較不昂貴的投與三氧化二砷的方法。本發明亦關於用於製備含砷冷凍乾燥組合物的方法、用於製備本發明之經口調配物的方法、用於向個體經口投與該調配物的方法及使用該經口調配物治療患有惡性病、例如血液惡性病之個體的方法。

【先前技術】

血液惡性病

血液惡性病為身體造血系統及免疫系統之癌症。血液惡性病包括例如白血病、淋巴瘤(霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma))及骨髓瘤。異常細胞生長干擾身體健康血細胞之產生，因此使得身體不能保護自身免於感染。

血液惡性病之新病例佔美國診斷出之癌症病例的約9%，且每年約59,200人死於該等疾病。許多此等疾病發生在兒童中。

白血病

白血病為骨髓及血液之癌症。其特徵在於血細胞的不受控生長。美國每年報導約30,000例新的白血病。儘管白血病為最常見的兒童癌症類型，但大多數病例發生在老年人中。

白血病為急性或慢性的。在急性白血病中，異常血細胞為仍極其不成熟且無法執行其正常功能的母細胞。母細胞數目迅速增加且疾病迅速惡化。在慢性白血病中，存在一些母細胞，但一般而言，此等細胞較成熟且可執行其一些正常功能。另外，母細胞增加數目不如急性白血病迅速。因此，慢性白血病逐漸惡化。

白血病可發生在兩種主要類型的白血球中之任一者中—淋巴樣細胞(淋巴球性白血病)或骨髓細胞(骨髓或骨髓性白血病)。常見類型的白血病包括急性淋巴球性白血病(ALL)；急性骨髓白血病(AML) (有時稱為急性非淋巴球性白血病(ANLL))，諸如骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、單核細胞性白血病、紅白血病急性嗜中性白血病及骨髓發育不良症候群(MDS)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓(顆粒球性)白血病(CML)；慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)；毛細胞白血病；及真性紅血球增多症及骨髓增生性贅瘤，包括骨髓纖維化真性

紅血球增多症及原發性血小板增多症。

淋巴瘤

存在兩種主要類型的淋巴瘤—霍奇金氏病及非霍奇金氏淋巴瘤。霍奇金氏病，亦稱為霍奇金氏淋巴瘤，為一種特殊形式的淋巴瘤，其中出現一種稱為里德斯德伯格(Reed Sternberg，R-S)細胞的特定細胞。此細胞通常不存在於其他淋巴瘤中。

霍奇金氏病之病因為未知的。霍奇金氏病與其他癌症一樣無感染性且無法傳遞於其他人。其並非遺傳性的。霍奇金氏病之第一個症狀通常為頸部、腋窩或腹股溝之無痛腫脹。其他症狀可包括盜汗或不明原因發熱、體重減輕及疲勞、咳嗽或呼吸困難及全身持續性瘙癢。

存在約20種不同類型之非霍奇金氏淋巴瘤。非霍奇金氏淋巴瘤根據其在顯微鏡下之外觀及細胞類型(B細胞或T細胞)而分類。風險因素包括老年、女性、削弱的免疫系統、第1型人類嗜T淋巴球性病毒(HTLV-1)及埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)感染及暴露於化學品，諸如殺害蟲劑、溶劑及肥料。

骨髓瘤

骨髓瘤為由骨髓中正常存在之類型的漿細胞組成的惡性腫瘤。骨髓瘤細胞傾向於聚集在骨髓中及骨骼之外部較硬部分中。有時，其聚集在僅一個骨骼中且形成單個腫塊或腫瘤，稱為漿細胞瘤。然而，在大多數情況下，骨髓瘤細胞聚集在許多骨骼中，常常形成許多腫瘤且引起其他問題。當此發生時，該疾病稱為多發性骨髓瘤，諸如(但不限於)巨細胞骨髓瘤、惰性(indolent)骨髓瘤、局部骨髓瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、和緩型(smoldering)多發性骨髓瘤、非分泌

性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、漿細胞白血病、孤立性漿細胞瘤及髓外漿細胞瘤。

骨髓發育不良症候群

骨髓發育不良症候群為骨髓產生一或多種類型(白血球、紅血球或血小板)之無效及形態異常之細胞的病症。大部分病患為超過六十歲之男性。繼發性骨髓發育不良症候群在使用化學療法及輻射之後發現。

病徵及症狀視受影響之細胞類型而定。異常白血球使得人們更易感染；異常血小板使得人們更易瘀傷及自發性出血；且異常紅血球造成貧血及疲乏。

儘管化學療法及輻射適用於治療血液惡性病，但對發現較佳治療模式及途徑以更有效且毒性較小地管理疾病存在持續需要，尤其當臨床腫瘤醫師增加對癌症病患生活品質之關注時。本發明藉由使用包含三氧化二砷之經口組合物提供血液惡性病療法及疾病管理的替代途徑。

砷

砷已在醫學上使用超過2,000年。在第18世紀，已開發三氧化二砷(經驗式 As_2O_3) 於 1% w/v 碳酸氫鉀中之溶液(福勒氏溶液(Fowler's solution))用於治療多種感染性及惡性疾病。其遏制白血球之功效首先描述於1878年(Kwong Y. L.等人 Delicious poison: arsenic trioxide for the treatment of leukemia, Blood 1997;89:3487-8)。三氧化二砷因此用於治療慢性骨髓白血病，直至在1940年代更有效的細胞毒性藥物取代其為止。然而，當發現三氧化二砷誘導細胞凋亡及急性前髓細胞性白血病(APL)細胞分化時，再現對此類療法之關注(Chen G. Q.等人 Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic

leukemia (APL): I. As_2O_3 exerts dose-dependent dual effect on APL cells in vitro and in vivo, Blood 1997;89:3345-53 ; Soignet S. L.等人 United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001;19:3852-60)。已驗證此等活體外觀測結果之臨床含義，因為三氧化二砷在超過90%此類病患中誘導緩解(Shen Z. X.等人 Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients, Blood 1997;89:3354-60 ; Soignet S. L.等人 Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide, N Engl J Med 1998;339:1341-8 ; Niu C. 等人, Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients, Blood 1999;94:3315-24)。

三氧化二砷之典型療程涉及每日靜脈內(IV)投與4至8週及伴隨的維持適合血管進入及延長住院之不便、風險及費用。目前，不存在經FDA批准用於臨床使用之經口三氧化二砷。福勒氏溶液不再詳述於現代藥典中或在處方集中列出(1941, Arsenum. Martindale, The Extra Pharmacopoeia 22:209-15; British Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1988; 附錄1A, 第A12頁)。可口服之含砷調配物可因此提供不同優勢。

本發明之發明者已得出一種新穎調配物，其包含可口服之含砷冷凍乾燥組合物。本發明者已開發一種用於製造此類包含含砷冷凍乾燥組合物

之新穎調配物的方法。含砷冷凍乾燥粉末能夠例如經由膠囊及錠劑經口投與病患。

As_2O_3 粉末少量且極其緩慢地可溶於冷水中；甚至在沸水中，其僅以 1:15 之比率可溶(Arsenic Trioxide, In: Budavari S O'Neil M J (編), The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. NJ: Merck & Co., Inc. 第11版, Rahway, N.J., USA. 1989. Monograph 832, 第127頁)。因此，且由於先前所述之其他問題，其尚未調配為可經口使用之組合物。

【發明內容】

本發明解決此 As_2O_3 之不可溶性及缺乏生物可用性的問題且提供含砷冷凍乾燥組合物，使其生物可用。砷以 As_2O_3 粉末形式引入，其接著如下文所述溶解且冷凍乾燥。更特定言之，本發明係關於一種含砷冷凍乾燥組合物，其中該砷以一或多種砷鹽及/或其溶劑合物及/或 As_2O_3 及/或一或多種砷化合物形式存在。

因此，如本文所述，「含砷冷凍乾燥組合物」(LCCA)意指包含呈砷鹽及/或其溶劑合物及/或三氧化二砷及/或任何其他含砷化合物形式之砷的組合物，該組合物已藉由應用下文所述之本發明方法步驟而產生。含砷冷凍乾燥組合物或者可在本文中稱為冷凍乾燥三氧化二砷或冷凍乾燥 As_2O_3 (LAT)。

顯然，本發明設想經由其他方法製造此「含砷冷凍乾燥組合物」。

換言之，單獨的含砷冷凍乾燥組合物為本發明之一個態樣。在一個態樣中，本發明亦關於製造 LCCA 之方法。在另一個態樣中，本發明亦關於包含 LCCA 之經口調配物。在另一個態樣中，本發明係關於製造此類經

口調配物之方法。本發明亦關於一種呈適於口服之固體劑型的醫藥組合物，該組合物包含含砷冷凍乾燥組合物。本發明另外關於一種呈適於口服之固體劑型的醫藥組合物，該組合物包含LCCA、至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。在一個態樣中，本發明亦關於一種包含含LCCA之醫藥組合物的套組。在另一個態樣中，本發明係關於一種治療有需要之病患之惡性病(諸如血液惡性病)的方法，包含向該病患投與治療有效量之包含LCCA之醫藥組合物的步驟。

實施例—製造含砷冷凍乾燥組合物之方法

本發明係關於一種用於製備含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之方法，該方法包含：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；及(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液。在一個實施例中，該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III)視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV)視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之方法，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。在另一個實施例中，上文所述之方法中所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中先前所述之方法，該酸包含鹽酸(HCl)。在另一個實施例中，該 HCl 為約6M HCl 。在另一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在另一個實施例中，對於

此部分中目前為止所述之方法，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆(poloxamer)；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。在另一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中上文所述之方法，該冷凍乾燥步驟包含：(A)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(B)乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。在另一個實施例中，對於目前為止所述之方法，該冷凍步驟包含在約-50°C至約0°C範圍內之溫度下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約-40°C下冷凍至少約6小時。在另一個實施例中，該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：(I)在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個溫度下乾燥該 As_2O_3 產物，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；(II)藉由逐漸使溫度自在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個第一溫度升高至在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 ，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及(III)在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之方法，該乾燥步驟包含在約-30°C及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在-20°C及500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約-5°C及約500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約10°C及約500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約60分鐘；及在約25°C及約500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物，持續在約180分鐘至300

分鐘範圍內之時間。在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -30°C 及約800毫托且在約 -30°C 及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 -20°C 及約500毫托且在約 -20°C 及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 -5°C 及約500毫托且在約 -5°C 及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 10°C 及約500毫托且在約 10°C 及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 25°C 及約500毫托且在約 25°C 及約500毫托下保持在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

實施例—含砷冷凍乾燥組合物

本發明係關於一種包含含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之組合物。在一個實施例中，此類組合物另外包含至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。在另一個實施例中，該組合物藉由包含以下步驟之方法製備：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；(C)篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(D)視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(E)視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末以產生該 As_2O_3 經口調配物。

在本發明之一個實施例中，對於先前所述之組合物，該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III) 視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV) 視情況，在攪拌或不攪拌

的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，對於目前為止所述之組合物，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。在另一個實施例中，上文所述之組合物中所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。

在本發明之一個實施例中，對於先前所述之組合物，該酸包含鹽酸(HCl)。在另一個實施例中，該 HCl 為約6M HCl 。在另一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在另一個實施例中，對於目前為止所述之組合物，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。在另一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之另一個實施例中，對於上文所述之組合物，該冷凍乾燥步驟包含：(A)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(B)乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。在另一個實施例中，對於目前為止所述之組合物，該冷凍步驟包含在約 -50°C 至約 0°C 範圍內之溫度下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約 -40°C 下冷凍至少約6小時。在另一個實施例中，該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：(I)在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個溫度下乾燥該 As_2O_3 產物，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；(II)藉由逐漸使溫度自在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個第一溫度升高至在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 ，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及(III)在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物，持續在約5分

鐘至約500分鐘範圍內之時間。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之組合物，該乾燥步驟包含在約-30℃及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在-20℃及500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約-5℃及約500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約10℃及約500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約60分鐘；及在約25℃及約500毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物，持續在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約-30℃及約800毫托且在約-30℃及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-20℃及約500毫托且在約-20℃及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-5℃及約500毫托且在約-5℃及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約10℃及約500毫托且在約10℃及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約25℃及約500毫托且在約25℃及約500毫托下保持在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中先前所述之組合物，該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。在另一個實施例中，該組合物為控制釋放之經口固體組合物。在一個實施例中，此部分中先前所述之組合物囊封在膠囊中。

實施例一用於製備包含LCCA之經口醫藥調配物的方法

本發明係關於一種用於製備包含含砷冷凍乾燥組合物或冷凍乾燥三氧化二砷(As_2O_3)之經口醫藥調配物的方法，該方法包含：(A)使 As_2O_3 粉

末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；(C)篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(D)視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(E)視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末以產生該 As_2O_3 經口調配物。

本發明亦關於先前所述之方法，該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III) 視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV) 視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之方法，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。在另一個實施例中，上文所述之方法中所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中先前所述之方法，該酸包含鹽酸(HCl)。在另一個實施例中，該 HCl 為約6M HCl 。在另一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在另一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之方法，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。在另一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中上文所述之方法，該冷凍乾燥步驟包含：(A)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(B)乾

燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。在另一個實施例中，對於目前為止所述之方法，該冷凍步驟包含在約 -50°C 至約 0°C 範圍內之溫度下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約 -40°C 下冷凍至少約 6 小時。在另一個實施例中，該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：(I) 在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個溫度下乾燥該 As_2O_3 產物，持續在約 5 分鐘至約 500 分鐘範圍內之時間；(II) 藉由逐漸使溫度自在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個第一溫度升高至在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 ，持續在約 5 分鐘至約 500 分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及 (III) 在約 300 毫托至約 1000 毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物，持續在約 5 分鐘至約 500 分鐘範圍內之時間。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之方法，該乾燥步驟包含在約 -30°C 及約 800 毫托下加熱該 As_2O_3 產物約 60 分鐘；在 -20°C 及 500 毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約 120 分鐘；在約 -5°C 及約 500 毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約 120 分鐘；在約 10°C 及約 500 毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物約 60 分鐘；及在約 25°C 及約 500 毫托下加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物，持續在約 180 分鐘至 300 分鐘範圍內之時間。在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約 60 分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -30°C 及約 800 毫托且在約 -30°C 及約 800 毫托下保持約 60 分鐘；經約 60 分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 -20°C 及約 500 毫托且在約 -20°C 及約 500 毫托下保持約 120 分鐘；經約 300 分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 -5°C 及約 500 毫托且在約 -5°C 及約 500 毫托下保持約 120 分鐘；經約 120 分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 10°C 及約

500毫托且在約10℃及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱來自先前步驟之該 As_2O_3 產物至約25℃及約500毫托且在約25℃及約500毫托下保持在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中先前所述之方法，該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。在另一個實施例中，先前所述之方法另外包含用該經口調配物填充膠囊之步驟。

實施例一包含LCCA之經口醫藥調配物

本發明係關於一種呈適於口服之固體劑型的醫藥組合物，該組合物包含含砷冷凍乾燥組合物。在一個實施例中，此類醫藥組合物另外包含至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。在另一個實施例中，此部分中目前為止所述之醫藥組合物藉由包含以下步驟之方法製備：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；(C)篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(D)視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(E)視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末以產生該 As_2O_3 經口調配物。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中先前所述之醫藥組合物，該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III)視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV)視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液。在另一個實施

例中，對於目前為止所述之組合物，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。在另一個實施例中，上文所述之醫藥組合物中所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。

在本發明之一個實施例中，對於先前所述之醫藥組合物，該酸包含鹽酸(HCl)。在另一個實施例中，該HCl為約6M HCl。在另一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在另一個實施例中，對於目前為止所述之醫藥組合物，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。在另一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之另一個實施例中，對於上文所述之醫藥組合物，該冷凍乾燥步驟包含：(A)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(B)乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。在另一個實施例中，對於目前為止所述之組合物，該冷凍步驟包含在約-50°C至約0°C範圍內之溫度下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約-40°C下冷凍至少約6小時。在另一個實施例中，該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：(I)在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個溫度下乾燥該 As_2O_3 產物，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；(II)藉由逐漸使溫度自在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個第一溫度升高至在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 ，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及(III)在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物，持續在約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間。

在本發明之一個實施例中，對於目前為止所述之醫藥組合物，該乾燥步驟包含在約-30°C及約800毫托下加熱該As₂O₃產物約60分鐘；在-20°C及500毫托下加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物約120分鐘；在約-5°C及約500毫托下加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物約120分鐘；在約10°C及約500毫托下加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物約60分鐘；及在約25°C及約500毫托下加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物，持續在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該As₂O₃產物至約-30°C及約800毫托且在約-30°C及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物至約-20°C及約500毫托且在約-20°C及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物至約-5°C及約500毫托且在約-5°C及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物至約10°C及約500毫托且在約10°C及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱來自先前步驟之該As₂O₃產物至約25°C及約500毫托且在約25°C及約500毫托下保持在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中先前所述之醫藥組合物，該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。在另一個實施例中，該醫藥組合物為控制釋放之經口固體組合物。在一個實施例中，此部分中先前所述之醫藥組合物囊封在膠囊中。

在另一組實施例中，本發明亦關於一種膠囊，其包含約1 mg、約5 mg、10 mg或約20 mg此部分中先前所述之醫藥組合物。本發明另外關於一種套組，其包含此部分中所述之醫藥組合物及其使用說明書。

實施例一向病患投與醫藥組合物

本發明係關於一種向個體經口投與包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥組合物的方法，其包含提供該醫藥組合物及向該個體經口投與該醫藥組合物之步驟。本發明另外關於一種治療有需要之病患之惡性病(諸如癌症或腫瘤)的方法，其包含向該病患投與治療有效量之包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥組合物的步驟。

在另一個實施例中，本發明係關於此部分中先前所述之方法，其中該癌症為血液惡性病。在另一個實施例中，該血液惡性病為急性骨髓白血病；急性非淋巴球性白血病；骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病；慢性骨髓單核細胞性白血病；單核細胞性白血病；紅白血病；急性嗜中性白血病；骨髓發育不良症候群；急性前髓細胞性白血病；慢性淋巴球性白血病；慢性骨髓白血病；毛細胞白血病；骨髓增生性贅瘤；霍奇金氏淋巴瘤；非霍奇金氏淋巴瘤；骨髓瘤；巨細胞骨髓瘤；惰性骨髓瘤；局部骨髓瘤；多發性骨髓瘤；漿細胞骨髓瘤；硬化性骨髓瘤；孤立性骨髓瘤；和緩型多發性骨髓瘤；非分泌性骨髓瘤；骨硬化性骨髓瘤；漿細胞白血病；孤立性漿細胞瘤；及髓外漿細胞瘤中之至少一者。

在另一個實施例中，對於此部分中目前為止所述之方法，該血液惡性病為急性前髓細胞性白血病(APL)。在一個實施例中，該APL為新診斷的APL。在另一個實施例中，該APL為復發性或難治性APL。

在一個實施例中，在此部分中先前所述之治療方法中，該骨髓增生性贅瘤為骨髓纖維化真性紅血球增多症及原發性血小板增多症中之一者。

在本發明之一個實施例中，對於此部分中所述之方法，該醫藥組合物係每日投與。在另一個實施例中，該醫藥組合物以約1 mg至約50 mg之單劑量範圍投與。在另一個實施例中，該醫藥組合物以約0.1毫克/公斤體

重至約0.3毫克/公斤體重之單劑量範圍投與。

在另一個實施例中，對於此部分中先前所述之方法，該病患先前用化學療法及/或輻射治療或目前正用化學療法及/或輻射治療。在另一個實施例中，該病患另外投與一或多種化學治療劑。在此方法之一個實施例中，該化學治療劑在該醫藥組合物之前、之後或與該醫藥組合物同時投與。

實施例一調配物粉末之物理/化學特徵的改良

本發明係關於一種用於使包含三氧化二砷之原始API粉末的表面積增加約2×至約80×的方法，其包含以下步驟：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III)視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV)視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(V)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(VI)乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

本發明亦關於一種用於使三氧化二砷粉末在水中或在醇中之溶解度增加約2×至約30×的方法，該方法包含以下步驟：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III)視情況，在攪拌或不攪拌

及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV) 視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(V) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(VI) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

本發明亦關於一種用於使含砷醫藥組合物分解增加超過包含三氧化二砷之原始API至少五倍的方法，其包含以下步驟：(A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(I) 在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II) 在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III) 視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV) 視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(V) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(VI) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

本發明亦關於一種用於向個體提供砷之口服生物可用性的方法，其中該口服生物可用性在靜脈內投與含砷醫藥組合物之約50%至約100%範圍內，該方法包含以下步驟：(A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：(I) 在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II) 在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III) 視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV) 視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶

液，包含以下步驟：(V)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(VI)乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

本發明亦關於包含含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物包含在約2微米至10微米D(90)尺寸範圍內之粒子。在另一個實施例中，該含砷冷凍乾燥組合物包含D(90)尺寸比包含三氧化二砷之原始API粉末的粒子尺寸小約10倍至約50倍的粒子。在另一個實施例中，該含砷冷凍乾燥組合物包含BET表面積在約 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $5 \text{ m}^2/\text{g}$ 範圍內之粒子。在另一個實施例中，該含砷冷凍乾燥組合物包含BET表面積超過包含三氧化二砷之原始API粉末的表面積約5×至約80×的粒子。在另一個實施例中，該含砷冷凍乾燥組合物與包含三氧化二砷之原始API粉末相比約2×至約30×倍更可溶於冷水或醇中。在另一個實施例中，該含砷冷凍乾燥組合物以冷凍乾燥組合物比冷水或醇之約4 g/100 g至約60 g/100 g範圍可溶於冷水或醇中。

在一個實施例中，本發明係關於先前部分中所述之醫藥組合物，其中如藉由ICP-OES所量測之該醫藥組合物的分解為包含三氧化二砷之原始API粉末的約5×至約15×。

本發明亦關於一種呈膠囊形式之口服劑型，其重量為100個單位且包含：(I)提供10個單位三氧化二砷及5個單位月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；(II) 73個單位之量的甘露醇；(III) 1個單位之量的滑石；及(IV) 1個單位之量的硬脂酸鎂；其使得該組合物之總重量為100個單位。在本發明之一組實施例中，該膠囊重量為10 mg、50 mg、100 mg或200 mg。

舉例而言，呈膠囊形式之口服劑型重量為10 mg且包含：

(I) 提供1 mg三氧化二砷及0.5 mg月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；

(II) 7.3 mg之量的甘露醇；

(III) 0.1 mg之量的滑石；及

(IV) 0.1 mg之量的硬脂酸鎂

使得該組合物之總重量為10 mg。

類似地，呈膠囊形式之口服劑型重量為50 mg且包含：

(I) 提供5 mg三氧化二砷及2.5 mg月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；

(II) 36.5 mg之量的甘露醇；

(III) 0.5 mg之量的滑石；及

(IV) 0.5 mg之量的硬脂酸鎂

使得該組合物之總重量為50 mg。

在另一個實例中，呈膠囊形式之口服劑型重量為100 mg且包含：

(I) 提供10 mg三氧化二砷及5 mg月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；

(II) 73 mg之量的甘露醇；

(III) 1 mg之量的滑石；及

(IV) 1 mg之量的硬脂酸鎂

使得該組合物之總重量為100 mg。

在另一個實例中，呈膠囊形式之口服劑型重量為200 mg且包含：

(I) 提供20 mg三氧化二砷及10 mg月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；

(II) 146 mg之量的甘露醇；

(III) 2 mg之量的滑石；及

(IV) 2 mg之量的硬脂酸鎂

使得該組合物之總重量為200 mg。

本發明之此等及其他態樣詳細描述在下文。

【圖式簡單說明】

圖1展示新穎的含砷冷凍乾燥調配物在狗體內之藥物動力學分析及與參考三氧化二砷之比較。

圖2展示凍乾及膠囊製造之方法流程圖。

圖3展示三氧化二砷(API)之X射線繞射圖。

圖4展示含砷冷凍乾燥組合物之凍乾預混物的X射線繞射圖。

圖5展示包含含砷冷凍乾燥組合物之最終摻合物(醫藥調配物)的X射線繞射圖。

圖6展示安慰劑之X射線繞射圖。

圖7展示三氧化二砷API；凍乾預混物；及最終摻合物中SEM影像。

圖8提供三氧化二砷API之BET表面積標繪圖，其展示 $1/[Q(P_0/P-1)]$ 如何視相對壓力 P/P_0 而定。

圖9提供凍乾預混物(含砷冷凍乾燥組合物)之BET表面積標繪圖，其展示 $1/[Q(P_0/P-1)]$ 如何視相對壓力 P/P_0 而定。

【實施方式】

相關申請案的交叉參考

本申請案主張2015年2月1日提交之美國臨時申請案第62/110,574號及2015年4月3日提交之美國臨時申請案第62/142,709號的權益，該等臨時

申請案以全文引用之方式併入本文中。

本發明係關於一種用於製備含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之方法，該方法包含：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；及(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液。在一個實施例中，該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：(I)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加鹼化劑至容器中之該 As_2O_3 粉末，以使得pH值為約12或12以上；(II)在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8；(III)視情況，在攪拌或不攪拌及添加或不添加水的情況下，添加界面活性劑至該容器，及(IV)視情況，在攪拌或不攪拌的情況下，添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中上文所述之方法，該冷凍乾燥步驟包含：(A)冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及(B)乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。在另一個實施例中，對於目前為止所述之方法，該冷凍步驟包含在約 -50°C 至約 0°C 範圍內之溫度下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約 -40°C 下冷凍至少約6小時。

本發明亦關於一種包含含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之組合物。在一個實施例中，此類組合物另外包含至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。在另一個實施例中，該組合物藉由包含以下步驟之方法製備：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；(C)篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(D)視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(E)視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末以產生該 As_2O_3 經口調配物。

在本發明之另一個實施例中，對於此部分中先前所述之組合物，該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。在另一個實施例中，該組合物為控制釋放之經口固體組合物。在一個實施例中，此部分中先前所述之組合物囊封在膠囊中。

本發明亦關於一種用於製備包含含砷冷凍乾燥組合物或冷凍乾燥三氧化二砷(As_2O_3)之經口醫藥調配物的方法，該方法包含：(A)使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；(B)冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；(C)篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(D)視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；(E)視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末以產生該 As_2O_3 經口調配物。本發明係關於一種呈適於口服之固體劑型的醫藥組合物，該組合物包含含砷冷凍乾燥組合物。在一個實施例中，此類醫藥組合物另外包含至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。在另一個實施例中，此部分中目前為止所述之醫藥組合物係藉由本文所述之方法製備。在本發明之另一個實施例中，對於此部分中先前所述之醫藥組合物，該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。在另一個實施例中，該醫藥組合物為控制釋放之經口固體組合物。在一個實施例中，此部分中先前所述之醫藥組合物囊封在膠囊中。

在另一組實施例中，本發明亦關於一種膠囊，其包含約1 mg、約5 mg、10 mg或約20 mg此部分中先前所述之醫藥組合物。本發明另外關於一種套組，其包含此部分中所述之醫藥組合物及其使用說明書。

本發明係關於一種向個體經口投與包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥組合物的方法，其包含提供該醫藥組合物及向該個體經口投與該醫藥組合

物之步驟。本發明另外關於一種治療有需要之病患之癌症的方法，其包含向該病患投與治療有效量之包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥組合物的步驟。

本發明係關於一種用於使包含三氧化二砷之原始API粉末的表面積增加約5×至約80×的方法；用於使三氧化二砷粉末在水中或在醇中之溶解度增加約2×至約30×的方法；用於使含砷醫藥組合物之分解增加超過原始API至少五倍的方法；用於向個體提供砷之口服生物可用性的方法，其中該口服生物可用性在靜脈內投與含砷醫藥組合物之約50%至約100%範圍內；及用於使粒子之D(90)尺寸範圍減小至約2微米至約10微米的方法。

本發明亦關於一種呈膠囊形式之口服劑型，其重量為100個單位且包含：(I)提供10個單位三氧化二砷及5個單位月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；(II) 73個單位之量的甘露醇；(III) 1個單位之量的滑石；及(IV) 1個單位之量的硬脂酸鎂；其使得該組合物之總重量為100個單位。在本發明之一組實施例中，該膠囊重量為10 mg、50 mg、100 mg或200 mg。

使用方法

用於患有血液惡性病之個體

本發明另外提供使用口服含砷冷凍乾燥組合物之方法。在一個實施例中，含砷冷凍乾燥組合物用作用於治療血液惡性病(例如白血病、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤及骨髓瘤)之藥劑。該等方法包含向有需要之個體投與有效量之含砷冷凍乾燥組合物。含砷冷凍乾燥組合物可以冷凍乾燥形式經口投與或經由飼管經腸投與。如本文所用，術語「有效量」意指在血液惡性病之情形下足以提供治療或保健益處之量。

在一個實施例中，含砷冷凍乾燥組合物可在罹患血液惡性病之個體內產生保健益處。較佳地，該個體為人類。有需要之個體為診斷患有血液惡性病(有或無癌轉移，在該疾病之任何分期)之個體。如本文所用，術語「血液惡性病」包括(但不限於)白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。如本文所用，術語「白血病」包括(但不限於)急性淋巴球性白血病(ALL)；急性骨髓白血病(AML) (有時稱為急性非淋巴球性白血病(ANLL))，諸如骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、單核細胞性白血病、紅白血病及骨髓發育不良症候群；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓(顆粒球性)白血病(CML)；慢性骨髓單核細胞性白血病(CMML)；毛細胞白血病；及真性紅血球增多症。如本文所用，術語「淋巴瘤」包括(但不限於)霍奇金氏病及非霍奇金氏淋巴瘤。如本文所用，術語「骨髓瘤」包括(但不限於)巨細胞骨髓瘤、惰性骨髓瘤、局部骨髓瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、和緩型多發性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、漿細胞白血病、孤立性漿細胞瘤及髓外漿細胞瘤。

個體可為正同時接受針對血液惡性病之其他治療模態的病患。個體可為患有血液惡性病、已經歷治療方案(例如化學療法及/或輻射)且癌症正在消退之病患。個體可為患有血液惡性病、已經歷治療方案且似乎臨床上擺脫血液惡性病之病患。本發明之含砷冷凍乾燥組合物可用諸如(但不限於)化學療法及/或輻射之治療模態中之任一者輔助經口投與。舉例而言，三氧化二砷組合物可與一或多種化學治療劑或免疫治療劑組合使用，諸如安吡啶(amsacrine，AMSA)、白消安(busulfan，Myleran(R))、苯丁酸氮芥(chlorambucil，Leukeran(R))、克拉屈濱(cladribine，2-氯去氧腺苷；

「 2-CDA 」； Leustatin(R))、環磷醯胺 (cyclophosphamide，Cytosan(R))、阿糖胞苷 (cytarabine，ara-C；Cytosar-U(R))、道諾黴素 (daunorubicin，Cerubidine(R))、小紅莓 (doxorubicin，Adriamycin(R))、依託泊苷 (etoposide，VePesid(R))、磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate，Fludara(R))、羥基脲 (Hydrea(R))、艾達黴素 (idarubicin，Idamycin(R))、L-天冬醯胺酶 (Elspar(R))、甲胺喋呤鈉加6-巯基嘌呤 (6-MP；Purinethol(R))、米托蒽醌 (mitoxantrone，Novantrone(R))、噴司他丁 (pentostatin，2-去氧柯福黴素 (2-deoxycoformycin)；「DCF」；Nipent(R))、潑尼松 (prednisone)、視黃酸 (ATRA)、硫酸長春新鹼 (vincristine sulfate，Oncovin(R))、6-硫代鳥嘌呤 (Tabloid(R))、環孢素 A (cyclosporin A)、Taxol(R)、Cisplatin(R)、Carboplatin(R)、Doxil(R)、Topotecan(R)、Methotrexate(R)、Bleomycin(R) 及 Epirubicin(R)。三氧化二砷組合物亦可在其他治療方案結束之後使用。

個體可為尚未診斷患有血液惡性病，但由於遺傳因素及/或環境因素而易患血液惡性病或處於罹患血液惡性病之高風險下的個體。

視個體而定，治療及保健益處範圍介於抑制或阻滯血液惡性病之生長及/或血液惡性病擴散至身體之其他部分(亦即轉移)、緩和癌症症狀、提高患有癌症之個體的存活機率、延長個體之預期壽命、提高個體之生活品質及/或降低成功治療(例如化學療法、輻射)過程後之復發機率。與血液惡性病相關之症狀包括(但不限於)減弱的免疫系統、感染、發熱、紅血球及血小板減少、虛弱、疲乏、食慾不振、體重減輕，淋巴結、肝臟或脾臟腫大或觸痛(tender)，容易出血或瘀傷、皮膚下之小紅斑(稱為皮下血斑症

(petechiae))、牙齦腫脹或出血、出汗(尤其在夜晚)、骨骼或關節疼痛、頭痛、嘔吐、混淆(confusion)、肌肉控制喪失及癲癇。

特別地，本發明提供一種用於完全緩解個體(諸如人類)之血液惡性病的方法，其包含向該個體經口投與本發明之三氧化二砷組合物。在其他實施例中，本發明使得血液惡性病緩解至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%及95%。本發明亦提供一種用於延長罹患血液惡性病之個體(較佳人類病患)之存活時間的方法，其包含向該個體經口投與本發明之含砷冷凍乾燥組合物。

有效劑量將隨所治療之個體及投與途徑而變化。個體之有效劑量亦將隨欲治療之病狀及欲治療病狀之嚴重程度而變化。劑量及可能劑量頻率亦將根據個別個體之年齡、體重及反應而變化。一般而言，用於罹患血液惡性病之個體的含砷冷凍乾燥組合物的總每日劑量範圍(mg)如下：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49及50毫克/天。視病患需要而定，其可更高，例如60、70、80、90及100毫克/天，或其間之任何中間劑量數。含砷冷凍乾燥預混物組合物係經口投與個體。

療程之時間長度應為至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1週、至少2週、至少3週、至少4週、至少5週、至少7週、至少10週、至少13週、至少15週、至少20週、至少6個月、至少1年或至少兩年。如熟習此項技術者應清楚，在一些情況下可能需使用此等範圍之外的劑量。在某些實施例中，含砷冷凍乾燥組合物可投與一段時間，

直至症狀得到控制或當疾病已部分或完全消退時為止。另外，應注意，臨床醫師或治療醫師連合個別病患反應應知曉如何及何時中斷、調節或終止使用三氧化二砷組合物作為藥物療法。

本發明之含砷冷凍乾燥組合物對於血液惡性病之發展及進展的效應可藉由熟習此項技術者已知的任何方法來監測，包括(但不限於)：a)使用成像技術，諸如電腦斷層攝影術(CT)掃描或聲波記錄量測腫瘤尺寸及形態之變化；及b)量測血液惡性病風險之生物標記含量的變化。

在某些實施例中，本發明之預防及/或治療方案的毒性及功效可藉由細胞培養物或實驗動物中例如用於測定LD50 (50%群體致死的劑量)及ED50 (50%群體治療有效的劑量)之標準醫藥程序來確定。毒性與治療效應之間的劑量比率為治療指數且其可表示為比率LD50/ED50。展現大治療指數之預防劑及/或治療劑為較佳的。儘管可使用展現毒性副作用之預防劑及/或治療劑，但應仔細設計將此類藥劑靶向患病組織部位之傳遞系統，以使得對未感染細胞之潛在損傷減至最少且由此減少副作用。

在其他實施例中，自細胞培養分析及動物研究獲得之資料可用於調配適用於人類之預防劑及/或治療劑的劑量範圍。此類藥劑之劑量較佳處於循環濃度之範圍內，包括具有極少毒性或無毒性之ED50。劑量可視所用劑型及所用投藥途徑而在此範圍內變化。對於本發明方法中所用之任何藥劑，可自細胞培養分析初步估計治療有效劑量。可在動物模型中調配劑量以獲得如在細胞培養物中所測定之包括IC50 (亦即實現症狀半最大抑制之測試化合物的濃度)的循環血漿濃度範圍。此類資訊可用於更精確判定人類中之適用劑量。血漿中之含量可例如藉由高效液相層析法量測。

根據本發明使用之療法的抗癌活性亦可藉由使用用於癌症研究之各

種實驗動物模型來測定，諸如免疫缺陷(scid)小鼠模型或轉殖基因小鼠。以下為作為實例而非限制提供之一些分析。

本發明之含砷冷凍乾燥組合物如以下描述及實驗部分中所述來製備。砷或其化學形式中之一或多者為活性成分且可視情況含有醫藥學上可接受之載劑或賦形劑及/或其他成分，其限制條件為此等成分不會損害(例如減小)含砷冷凍乾燥組合物之功效。可併入本發明之含砷冷凍乾燥組合物中之其他成分可包括(但不限於)藥草(包括傳統中藥產品)、藥草萃取物、維生素、胺基酸、金屬鹽、金屬螯合物、著色劑、調味增強劑、防腐劑及其類似物。

可採用任何劑型向個體提供有效劑量之經口組合物。劑型包括錠劑、膠囊、分散液、懸浮液、溶液及其類似物。在一個實施例中，適於口服之本發明組合物可以離散單位形式，諸如膠囊、發泡劑、扁囊劑或錠劑，其各含有預定量之經活化及調節之酵母細胞；以粉末或顆粒形式或以在水性液體、非水性液體中之溶液或懸浮液、水包油型乳液、或油包水型液體乳液形式存在。在較佳實施例中，經口組合物呈冷凍乾燥粉末狀或蓬鬆狀固體形式。一般而言，組合物藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地混合，且隨後在必要時將產物塑形成所要呈現形式來製備。此類產物可用作醫藥或膳食補充劑，視其使用劑量及情形而定。

本發明之經口組合物可額外包括黏合劑(例如預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；黏合劑或填充劑(例如乳糖、戊聚糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或矽石)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如月桂基硫酸

鈉)。錠劑或膠囊可藉由此項技術中熟知之方法包覆。

在某些實施例中，含砷冷凍乾燥組合物包含每毫升約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25 mg三氧化二砷之等效物。

一般而言，錠劑及膠囊由於其易於投與而代表最有利的口服單位劑型，在此情況下採用如上所述之固體醫藥載劑。在一較佳實施例中，該組合物為膠囊。膠囊可藉由任何市售方法調配。在某些實施例中，該組合物為含有0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、31 mg、32 mg、33 mg、34 mg、35 mg、36 mg、37 mg、38 mg、39 mg、40 mg、41 mg、42 mg、43 mg、24 mg、45 mg、46 mg、47 mg、48 mg、49 mg或50 mg粉末形式之含砷冷凍乾燥組合物的膠囊。

可用於本發明之各種實施例(包括本發明之醫藥組合物及劑型及套組)之抗癌劑的額外實例包括(但不限於)：阿西維辛(acivicin)；阿克拉黴素(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蔥醌(ametantrene acetate)；胺格魯米特(aminoglutethimide)；安吡啶；阿那曲唑(anastrozole)；安醯黴素(anthracycline)；天冬醯胺酶；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素

(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素(bleomycin sulfate)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素 C (cactinomycin)；卡魯甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑(cisplatin)；克拉屈濱；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪(dacarbazine)；放線菌素 D (dactinomycin)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；地吡醌(diaziquone)；多西他賽(docetaxel)；小紅莓；鹽酸小紅莓(doxorubicin hydrochloride)；曲洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸曲洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflomithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌氮芥(estramustine)；雌氮芥磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)；依他嗪唑(etanidazole)；依託泊苷；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；埃托寧(etoprine)；鹽酸法屈唑(fadrozole

hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；非瑞替尼(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他濱(gemcitabine)；鹽酸吉西他濱(gemcitabine hydrochloride)；羥基脲；鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；介白素II（包括重組介白素II或rIL2)；干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -I a；干擾素 γ -I b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑(letrozole)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素(mitomycin)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蔥醌(mitoxantrone hydrochloride)；黴酚酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazole)；諾加黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；太平洋紫杉醇(paclitaxel)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin

sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非羅黴素(porfiromycin)；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboaprone)；羅穀亞胺(roglutimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲菌素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；喃氟啉(tegafur)；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；硫米嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；曲美沙特(trimetrexate)；葡糖醛酸曲美沙特(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛(vindesine sulfate)；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸長春甘酯

(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。其他抗癌藥物包括(但不限於)：20-表-1,25二羥基維生素D3；5-乙炔尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿克拉黴素；醯基富烯(acylfulvene)；腺環戊醇(adecypenol)；阿多來新；阿地白介素；ALL-TK拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀(ambamustine)；艾美多(amidox)；阿米福汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吡啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；反背側形態形成蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素(antiandrogen)、前列腺癌；抗雌激素(antiestrogen)；抗新普拉通(antineoplaston)；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調節劑；無嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin 1)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紫司瓊(azasetron)；阿紫托新(azatoxin)；重氮酪胺酸(azatyrosine)；巴卡亭III衍生物(baccatin III derivatives)；巴拉諾(balanol)；巴馬司他；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫吡酚(benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstauosporine)；β內醯胺衍生物；β-阿立辛(beta-alethine)；β克拉黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺；比生群(bisantrene)；雙氮

丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；雙特拉汀A (bistratene A)；比折來新；比銳來特(breflate)；溴匹立明；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸亞砷亞胺(buthionine sulfoximine)；鈣泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C (calphostin C)；喜樹鹼衍生物(camptothecin derivatives)；金絲雀痘IL-2 (canarypox IL-2)；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧胺三唑(carboxyamidotriazole)；CaRest M3；CARN 700；軟骨源抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗樹精胺(castanospermine)；天蠶素B (cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；克羅林(chlorlins)；氯喹啉磺醯胺(chloroquinoline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順卟啉(cis-porphyrin)；克拉屈濱；克羅米芬類似物(clomifene analogue)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A (collismycin A)；克立黴素B；康柏斯達汀A4 (combretastatin A4)；康柏斯達汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡那貝西汀816 (crambescidin 816)；克立那托(crisnatol)；克瑞托欣8 (cryptophycin 8)；克瑞托欣A衍生物；卡拉新A (curacin A)；環戊蒽醌(cyclopentantraquinone)；環普蘭姆(cycloplatam)；西匹黴素(cypemycin)；十八烷基磷酸阿糖胞苷(cytarabine ocfosfate)；溶胞因子；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱；去氫膜海鞘素B (dehydrodidemnin B)；德舍瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吡醌；迪德尼B (didemnin B)；地多西(didox)；二乙基降精胺(diethylnorspermine)；二氫-5-氮胞苷；9-二氫紫杉醇(9-dihydrotaxol)；二噁黴素(dioxamycin)；

二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多西他賽(docetaxel)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；曲洛昔芬；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素SA (duocarmycin SA)；依布硒啉(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟烏胺酸(eflomithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitfur)；表柔比星(epirubicin)；愛普列特(epristeride)；雌氮芥類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他嚏唑；磷酸依託泊苷；依西美坦(exemestane)；法屈唑(fadrozole)；法紮拉濱；非瑞替尼；非格司亭(filgrastim)；非那雄安(finasteride)；夫拉平度(flavopiridol)；氟卓斯汀(flezelastine)；氟斯特酮(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美司坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德卞啉釷(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎂；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他濱；麩胱甘肽抑制劑；海普法姆(hepsulfam)；海瑞古林(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺(hexamethylene bisacetamide)；金絲桃毒(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；艾達黴素(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑吡啶酮(imidazoacridone)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激肽；胰島素樣生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；介白素；碘苳胍(iobenguane)；碘多柔比星(iododoxorubicin)；4-甘薯醇(4-ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯胍唑(isobengazole)；異海利德林B (isohomohalicondrin B)；伊他司瓊(itasetron)；伽斯利德

(jasplakinolide)；卡哈利德 F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N (lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷那黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多醣(lentinan sulfate)；立托斯坦汀(leptolstatin)；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuporelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；線性多元胺類似物；親脂性雙醣肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺 7 (lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；蚯叫磷脂(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蔥醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卞啉鎳(lutetium texaphyrin)；里斯福林(lysofylline)；裂解肽；美坦新(maitansine)；麥洛坦汀 A (mannostatin A)；馬立馬司他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；乳腺絲抑蛋白(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitors)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；麥爾巴隆(merbarone)；美替瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股 RNA；丙脒脒(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；米托毒素(mitotoxin)纖維母細胞生長因子-皂草素(saporin)；米托蔥醌(mitoxantrone)；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體人類絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質 A+分支桿菌(myobacterium)細胞壁 sk；莫哌達醇(mopidamol)；多重抗藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制因子之療法；氮芥抗癌劑；印度洋海綿 B (mycaperoxide B)；分支桿菌細胞壁萃取物；邁瑞酮(myriaporone)；N-

乙醯地那林(N-acetyldinaline)；經N取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納帕維(napavin)；奈帕特林(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性肽鏈內切酶；尼魯胺(nilutamide)；尼撒黴素(nisamycin)；一氧化氮調節劑；氮氧化物抗氧化劑；紐崔林(nitrullyn)；O6-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧拉新(oracin)；口服細胞激素誘導劑；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；太平洋紫杉醇；太平洋紫杉醇類似物；太平洋紫杉醇衍生物；巴拉烏胺(palauamine)；軟脂醯基唑欣(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；帕納三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉巴汀(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；培得星(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉；噴司他丁(pentostatin)；泮托唑(pentozole)；潘氟隆(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇醇(perillyl alcohol)；芬那黴素(phenazinomycin)；苯基乙酸鹽；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸匹魯卡品(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普拉汀A(placetin A)；普拉汀B；纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；吡吩姆鈉；泊非羅黴素；潑尼松；丙基雙吡啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素J2 (prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；蛋白激酶C抑制劑微藻

(microalgal)；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素(purpurin)；派拉瑞丁(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯結合物；raf拮抗劑；雷替曲塞(raltitrexed)；拉莫司瓊(ramosetron)；ras法尼基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銻Re 186(rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核酶；RII瑞汀醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺；羅希吐鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；盧比龍B1 (rubiginone B1)；盧伯(ruboxyl)；沙芬戈；散特平(saintopin)；SarCNU；塞克菲特A(sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀；衰老衍生抑制劑1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；西索菲蘭(sizofiran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡鈉(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索維洛(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；膦門冬酸(sparfosic acid)；斯卡黴素D(spicamycin D)；螺莫司汀；斯蘭羅皮汀(splenopentin)；海綿抑素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯蒂醯胺(stipiamide)；基質溶素(stromelysin)抑制劑；索菲欣(sulfinosine)；超活性血管活性腸道肽拮抗劑；蘇拉斯塔(suradista)；蘇拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘化物(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉；喃氟啉；碲吡喃鎗(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊昔；四氯十氧化物；四唑明(tetrazomine)；噻立

拉斯汀(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素；血小板生成素模擬劑；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南(thymotrinan)；甲狀腺刺激激素；艾迪普林乙基錫(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紫明；二氯化二茂鈦；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；分化全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷；曲西立濱(triciribine)；曲美沙特；曲普瑞林；特比司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰福斯汀(tyrphostin)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；來源於泌尿生殖竇之生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；維洛林B (variolin B)；載體系統紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；凡拉明(veramine)；維汀(verdin)；維替泊芬；長春瑞賓(vinorelbine)；維夏汀(vinxaltine)；維他欣(vitaxin)；伏羅唑；紫諾特隆(zanoterone)；折尼鉑；亞苳維(zilasorb)；及淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。較佳額外抗癌藥物為5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸。此兩種藥劑在用於採用撒利多胺(thalidomide)及拓撲異構酶抑制劑之方法中時特別適用。

調配物

在一較佳實施例中，本發明係關於一種用於製備含砷冷凍乾燥組合物或者在本文中稱為冷凍乾燥三氧化二砷(As_2O_3)之方法，該方法包含：

- a. 使 As_2O_3 粉末溶解於容器中之水中，該溶解按以下順序包含：
 - i. 添加鹼化劑至該容器，以使得pH值為約12或12以上，
 - ii. 添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8，
 - iii. 添加界面活性劑至該容器，及
 - iv. 添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及

b. 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液。

在以上方法之一個實施例中，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)或碳酸鈉(Na_2CO_3)。在另一個實施例中，所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。換言之，所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95 96、97、98、99及100%。在另一個實施例中，所添加之該鹼化劑的量為由以上陳述之任何兩個數目所界定且包括該兩個數目之範圍內的任何數目。

在另一個實施例中，該酸包含鹽酸(HCl)。在一個實施例中，該 HCl 為約6M HCl 。在一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在一個實施例中，水在步驟a)i)、a)ii)、a)iii)及/或a)iv)之後添加至該容器中。

在本發明之一個實施例中，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)。在本發明之一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之一個實施例中，該冷凍乾燥步驟包含冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物及乾燥該冷凍 As_2O_3 產物以產生該冷凍乾燥 As_2O_3 或該含砷冷凍乾燥組合物。在另一個實施例中，該冷凍步驟包含在約-40℃下

冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約 -40°C 下冷凍至少約6小時。在一個實施例中，該乾燥步驟包含施加熱量及真空至該 As_2O_3 固體。舉例而言，該乾燥步驟包含在約 -30°C 及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在 -20°C 及500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約 -5°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約 10°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在約 25°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約180分鐘。

在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -30°C 及約800毫托且在約 -30°C 及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -20°C 及約500毫托且在約 -20°C 及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -5°C 及約500毫托且在約 -5°C 及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 10°C 及約500毫托且在約 10°C 及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 25°C 及約500毫托且在約 25°C 及約500毫托下保持約180分鐘。

在一個實施例中，該乾燥步驟另外包含在該在約 25°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約180分鐘之後，在約 25°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘。

本發明亦關於一種用於製備包含LCCA之經口調配物的方法，該方法包含：

- c. 使 As_2O_3 粉末溶解於容器中之水中，該溶解按以下順序包含：
 - i. 添加鹼化劑至該容器中，以使得pH值為約12或12以上，
 - ii. 添加酸至該容器中，以調節該pH值至約7至約8，

- iii. 添加界面活性劑至該容器中，及
- iv. 添加水至該容器中以產生 As_2O_3 溶液；及
- d. 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；
- e. 篩選該凍乾預混物以產生LCCA粉末；
- f. 添加增積劑至該LCCA粉末；
- g. 添加一或多種潤滑劑至該LCCA粉末以產生該包含LCCA之經口調配物。

在以上方法之一個實施例中，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)或碳酸鈉(Na_2CO_3)。在另一個實施例中，所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。在另一個實施例中，該酸包含鹽酸(HCl)。在一個實施例中，該 HCl 為約6M HCl 。在一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在一個實施例中，水在步驟c)i)、c)ii)、c)iii)及/或c)iv)之後添加至該容器中。

在本發明之一個實施例中，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)。在本發明之一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之一個實施例中，該冷凍乾燥步驟包含冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物及乾燥該冷凍 As_2O_3 產物以產生該冷凍乾燥 As_2O_3 。在另一個實施例中，該冷凍步驟包含在約-40℃下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約-40℃下冷凍至少約6小時。在一個實施例中，該乾燥步驟包含施加熱量及真空至該 As_2O_3 產物固體。舉例而言，該乾燥步驟包含在約-30℃及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在-

20℃及500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約-5℃及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約10℃及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在約25℃及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約180分鐘。

在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約-30℃及約800毫托且在約-30℃及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約-20℃及約500毫托且在約-20℃及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約-5℃及約500毫托且在約-5℃及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約10℃及約500毫托且在約10℃及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約25℃及約500毫托且在約25℃及約500毫托下保持約180分鐘。

在一個實施例中，該乾燥步驟另外包含在該在約25℃及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約180分鐘之後，在約25℃及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘。

在以上發明之一個實施例中，該增積劑包含甘露醇。在另一個實施例中，該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。

在另一個步驟中，以上發明包含用該經口調配物填充膠囊。

本發明亦關於一種呈適於口服之固體劑型的醫藥組合物，該組合物包含冷凍乾燥三氧化二砷(亦稱為含砷冷凍乾燥組合物)、至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。

在一個實施例中，以上醫藥組合物藉由包含以下之方法產生：

- h. 使 As_2O_3 粉末溶解於容器中之水中，該溶解按以下順序包含：
- v. 添加鹼化劑至該容器，以使得pH值為約12或12以上，

- vi. 添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8，
- vii. 添加界面活性劑至該容器，及
- viii. 添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及
- i. 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；
- j. 篩選該凍乾預混物以產生LCCA粉末；
- k. 添加增積劑至該LCCA粉末；
- l. 添加一或多種潤滑劑至該LCCA粉末以產生該 As_2O_3 經口調配物。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA之平均粒度分佈D(90)為約2微米至10微米。換言之，以微米為單位所量測之該凍乾預混物的粒度分佈D(90)為2、3、4、5、6、7、8、9及10微米或由其任何兩個數目所界定之範圍內的數目。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA之平均粒度分佈D(10)為約0.2微米至3微米。換言之，以微米為單位所量測之該凍乾預混物的粒度分佈D(10)為0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.9、1.0、1.1、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9及3.0微米或由其任何兩個數目所界定之範圍內的數目。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA之平均粒度分佈D(50)為約0.5微米至4微米。換言之，以微米為單位所量測之該凍乾預混物的粒度分佈D(50)為0.5、0.6、0.7、0.9、1.0、1.1、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9及4.0微米或由其任何兩個數目所界定之範圍內的數目。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA之粒度D(90)比API小10倍且比API小至多50倍。換言之，該凍乾預混物之D(90)比API之D(90)小10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49及50倍。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA表面積在約0.5 m²/g至約5 m²/g範圍內。換言之，該表面積可為0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9及5.0 m²/g或由此處任何兩個數目所界定之範圍內的數目。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA之表面積如藉由BET方法所量測比API粉末之表面積大2倍至80倍。換言之，該凍乾預混物之BET表面積為API粉末表面積之2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79及80倍。

在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA可溶於冷水中。在另一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA與API粉末相比約2×至約30×更可溶於冷水(室溫)中。換言之，該凍乾預混物或該LCCA與API粉末相比約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、

20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30×更可溶於冷水(室溫)中。在一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA可溶於醇中。在另一個實施例中，該凍乾預混物或該LCCA與API粉末相比約2×至30×更可溶於醇中。換言之，該凍乾預混物或該LCCA與API粉末相比約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30×更可溶於醇中。

由掃描電子顯微照片觀察到，凍乾預混物或LCCA粒子具有多孔特徵，其可促成凍乾預混物之較高溶解度、較高表面積及較小平均粒度。

在以上醫藥組合物之一個實施例中，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)或碳酸鈉(Na_2CO_3)。在另一個實施例中，所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末之量的約10%至約100%。在另一個實施例中，該酸包含鹽酸(HCl)。在一個實施例中，該HCl為約6M HCl。在一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在一個實施例中，水在步驟h)i)、h)ii)、h)iii)及/或h)iv)之後添加至該容器中。

在本發明之一個實施例中，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)。在本發明之一個實施例中，該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

在本發明之一個實施例中，該冷凍乾燥步驟包含冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物及乾燥該冷凍 As_2O_3 產物以產生該冷凍乾燥 As_2O_3 。在另一個實施例中，該冷凍步驟包含在約-40℃下冷凍該 As_2O_3 溶液。在另一個實施例中，該 As_2O_3 溶液在約-40℃下冷凍至少約6小時。在一個實施例中，該乾燥步驟包含施加熱量及真空至該 As_2O_3 固體。舉例而言，該乾燥

步驟包含在約-30°C及約800毫托下加熱該As₂O₃產物約60分鐘；在-20°C及500毫托下加熱該As₂O₃產物約120分鐘；在約-5°C及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約120分鐘；在約10°C及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約60分鐘；在約25°C及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約180分鐘。在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該As₂O₃產物至約-30°C及約800毫托且在約-30°C及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱該As₂O₃產物至約-20°C及約500毫托且在約-20°C及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱該As₂O₃產物至約-5°C及約500毫托且在約-5°C及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱該As₂O₃產物至約10°C及約500毫托且在約10°C及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱該As₂O₃產物至約25°C及約500毫托且在約25°C及約500毫托下保持約180分鐘。

在一個實施例中，該乾燥步驟另外包含在該在約25°C及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約180分鐘之後，在約25°C及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約120分鐘。

在以上發明之一個實施例中，該增積劑包含甘露醇。在另一個實施例中，該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。

在一個實施例中，以上醫藥組合物包含冷凍乾燥三氧化二砷、甘露醇、滑石及硬脂酸鎂。在另一個實施例中，以上醫藥組合物為控制釋放之經口固體醫藥組合物。在另一個實施例中，以上醫藥組合物囊封在膠囊中。

在一個實施例中，膠囊包含約1 mg、5 mg、10 mg及20 mg以上醫藥組合物。

本發明亦關於一種套組，其包含以上醫藥組合物及其使用說明書。

在一個實施例中，本發明係關於一種治療有需要之病患之血液惡性病的方法，其包含向該病患投與治療有效量之上文所述之醫藥組合物的步驟。

舉例而言，該血液惡性病為急性骨髓白血病、急性非淋巴球性白血病、骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病、骨髓單核細胞性白血病、單核細胞性白血病、紅白血病、骨髓發育不良症候群、急性前髓細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓白血病、毛細胞白血病、真性紅血球增多症、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓瘤、巨細胞骨髓瘤、惰性骨髓瘤、局部骨髓瘤、多發性骨髓瘤、漿細胞骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、孤立性骨髓瘤、和緩型多發性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、漿細胞白血病、孤立性漿細胞瘤或髓外漿細胞瘤。

在一個實施例中，該血液惡性病為急性前髓細胞性白血病(APL)。在本發明之另一個實施例中，APL為新診斷的APL或復發性APL或難治性APL。

在一個實施例中，該醫藥組合物係每日投與。在另一個實施例中，該醫藥組合物係每日投與，持續52週/年。在另一個實施例中，該醫藥組合物以約1 mg至約50 mg之單劑量範圍投與。在另一個實施例中，該醫藥組合物以約0.1毫克/公斤體重至約0.3毫克/公斤體重之單劑量範圍投與。

在本發明之一個實施例中，該病患先前用化學療法及/或輻射治療或目前正用化學療法及/或輻射治療。在另一個實施例中，該治療方法另外包含向該病患投與一或多種化學治療劑。該化學治療劑在該醫藥組合物之前、之後或與該醫藥組合物同時投與。本發明亦關於一種組合物，其包含

LCCA或冷凍乾燥三氧化二砷、至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。在一個實施例中，該冷凍乾燥三氧化二砷藉由包含以下之方法產生：

- m. 使 As_2O_3 粉末溶解於容器中之水中，該溶解按以下順序包含：
- ix. 添加鹼化劑至該容器，以使得pH值為約12或12以上，
- x. 添加酸至該容器，以調節該pH值至約7至約8，
- xi. 添加界面活性劑至該容器，及
- xii. 添加水至該容器以產生 As_2O_3 溶液；及

冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液。在一個實施例中，該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)或碳酸鈉(Na_2CO_3)。在本發明之另一個實施例中，所添加之該鹼化劑的量為該 As_2O_3 之量的約10%至約100%。在一個實施例中，酸包含鹽酸(HCl)且較佳為約6M HCl。在另一個實施例中，該酸添加至該容器中以調節pH值至約7.2。在另一個實施例中，水在步驟m)i)、m)ii)、m)iii)及/或m)iv)之後添加至該容器中。

在一個實施例中，該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)。該界面活性劑添加至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

冷凍乾燥

冷凍步驟

在一個實施例中，該冷凍乾燥步驟包含冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物及乾燥該冷凍 As_2O_3 產物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 。在一個實施例中，該冷凍乾燥步驟包含冷凍該 As_2O_3 溶液至以下溫度中之至少一者：-50、-49、-48、-47、-46、-45、-44、-43、-42、-41、-40、-39、-38、-37、-36、-35、-34、-33、-32、-31、-30、-29、-28、-27、-

26、-25、-24、-23、-22、-21、-20、-19、-18、-17、-16、-15、-14、-13、-12、-11、-10、-09、-08、-07、-06、-05、-04、-03、-02、-01及0°C。在另一個實施例中，冷凍溫度係選自由以上任何兩個數目所界定且包括該兩個數目之範圍。在另一個實施例中，該冷凍步驟包含在約-40°C下冷凍該As₂O₃溶液至少6小時。該冷凍步驟可具有數個冷凍子步驟，逐漸降低溫度。冷凍步驟及/或冷凍子步驟可各為約5分鐘至約500分鐘，亦即包括在該範圍兩者之間的每一數目，例如6、7、8、9、.....、497、498、499及500分鐘。

昇華步驟

在一個實施例中，昇華(初次乾燥)或二次乾燥發生在-50°C至35°C範圍內之溫度下。換言之，昇華可在以下溫度下實現：-50、-49、-48、-47、-46、-45、-44、-43、-42、-41、-40、-39、-38、-37、-36、-35、-34、-33、-32、-31、-30、-29、-28、-27、-26、-25、-24、-23、-22、-21、-20、-19、-18、-17、-16、-15、-14、-13、-12、-11、-10、-9、-8、-7、-6、-5、-4、-3、-2、-1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34及35。在一個實施例中，昇華溫度可為由以上任何兩個數目所界定且包括該兩個數目之範圍內的任何溫度。在一個實施例中，使用一個以上昇華溫度。

二次乾燥可在較高溫度(例如35°C與75°C之間的溫度)下進行。

在不同溫度下之初次或二次乾燥持續在5分鐘至500分鐘範圍內之時間，亦即包括在該範圍兩者之間的每一數目，例如6、7、8、9、.....、497、498、499及500分鐘。二次乾燥可持續更長時間，例如多達1000分

鐘。

真空施加

真空可與乾燥同時或單獨施加。真空可在自一個溫度繼續乾燥至第二(較高)溫度時或在保持於一個溫度下之期間施加。真空可經多個乾燥步驟或僅在一些乾燥步驟施加。真空施加可與乾燥交替進行。在乾燥步驟期間施加之真空可在約300毫托至約1000毫托範圍內。在一個實施例中，真空為300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990及1000毫托或由此處任何兩個數目所界定之範圍內的數目所界定且包括該數目之真空。

該乾燥步驟包含施加熱量及真空至該 As_2O_3 產物。在一個實施例中，該乾燥步驟包含在約 -30°C 及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在約 -20°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約 -5°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約 10°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；及在約 25°C 及約500毫托下加熱該 As_2O_3 產物約180分鐘。在另一個實施例中，該乾燥步驟包含經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -30°C 及約800毫托且在約 -30°C 及約800毫托下保持約60分鐘；經約60分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -20°C 及約500毫托且在約 -20°C 及約500毫托下保持約120分鐘；經約300分鐘加熱該 As_2O_3 產物至約 -5°C 及約500毫托且在約 -5°C 及約500毫托下保持約120分鐘。

5°C 及約500毫托下保持約120分鐘；經約120分鐘加熱該As₂O₃產物至約10°C 及約500毫托且在約10°C 及約500毫托下保持約60分鐘；及經約60分鐘加熱該As₂O₃產物至約25°C 及約500毫托且在約25°C 及約500毫托下保持約180分鐘。

在另一個實施例中，在該在約25°C 及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約180分鐘之後，在約25°C 及約500毫托下加熱該As₂O₃產物約120分鐘。

在該組合物之一個實施例中，該增積劑包含甘露醇且該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。

本發明亦關於一種上文所述之組合物，其包含冷凍乾燥三氧化二砷、甘露醇、滑石及硬脂酸鎂。

在一個實施例中，對於本文所述之組合物及方法，LCCA以治療有效量使用。

實驗

參考產物為可以10 mg/10 mL強度注射形式使用之可注射As₂O₃。開發測試產物以固體形式供經口使用。測試產物開發以1 mg、5 mg、10 mg 及20 mg膠囊起始。選擇冷凍乾燥技術以改變三氧化二砷之物理及/或化學特徵，包括減小粒度、增加表面積，及生成可有助其溶解、醫藥調配物分解及/或生物可用性之其他形態特徵。選擇適合的賦形劑且使濃度最適於實現順利的冷凍乾燥方法，從而改良三氧化二砷之溶解度。發現在40°C /75% RH下15天之實驗室規模穩定性資料令人滿意。

參考產物—可注射形式—三氧化二砷

根據可注射三氧化二砷之藥品說明書，三氧化二砷引起活體外NB4人類前髓細胞性白血病細胞之形態變化及細胞凋亡之DNA斷裂特徵。三

氧化二砷亦引起融合蛋白PML/RAR- α 之損傷或退化。

三氧化二砷在溶液中水解成其藥理學活性物質亞砷酸(AsIII)。除了AsIII氧化產物砷酸(Asv)之外，單甲基胂酸(MMAV)及二甲基次胂酸(arsinic acid)(DMAV)為在代謝期間形成之主要五價代謝物。

在每週5天每日一次0.15 mg/kg劑量後，在6名APL病患中測定砷物質([AsIII]、[Asv]、[MMAV]、[DMAV])之藥物動力學。在7至32 mg之總單劑量範圍內(以0.15 mg/kg投與)，全身性暴露量(AUC)似乎呈線性。在輸注結束時(2小時)達到主要活性砷物質亞砷酸(AsIII)之峰值血漿濃度。AsIII之血漿濃度以兩階段方式下降，其中平均消除半衰期為10至14小時且其特徵在於初始快速分佈階段後為較慢最終消除階段。Asm之每日暴露量(平均AUC0-24)在第1週期之第1天為194 ng-hr/mL (n=5)且在第1週期之第25天為332 ng-hr/mL (n=6)，其表示大約2倍之累積。

主要五價代謝物MMAV及DMAV緩慢出現在血漿中(在第一次投與三氧化二砷之後大約10-24小時)，但由於其較長半衰期，在多次給藥時比AsIII累積更多。代謝物MMAV及DMAV之平均估計最終消除半衰期分別為32小時及72小時。與單劑量投與相比，在多次給藥後大約累積範圍由1.4倍至8倍。Asv僅以相對低的含量存在於血漿中。

分佈

AsIII之分佈體積(Vss)大(平均562 L，N=10)，表明As^{III}廣泛分佈在全部身體組織中。Vss亦視體重而定且隨著體重增加而增加。

代謝

大量As^{III}分佈至組織，在組織中其藉由主要在肝臟中之甲基轉移酶甲基化形成細胞毒性較小的代謝物單甲基胂酸(MMA^V)及二甲基次胂酸

(DMA^V)。三氧化二砷之代謝亦涉及As^{III}氧化成As^V，其可經由酶促或非酶促方法發生在許多組織中。在三氧化二砷投與後，As^V僅以相對低的含量存在於血漿中。

排泄

所投與之三氧化二砷注射劑量之大致15%以未改變的As^{III}形式在尿液中排出。As^{III}之甲基化代謝物(MMAV、DMAV)主要在尿液中排出。As^{III}之總清除率為49 L/h且腎清除率為9 L/h。清除率不視體重或在7-32 mg範圍內所投與之劑量而定。

開發的As₂O₃

此等實驗之活性醫藥成分三氧化二砷購自Sigma-Aldrich，其為白色粉末，分子量為197.8 g/mol，化學通式為As₂O₃。

對於比較實例，可注射形式三氧化二砷以Arsenox® (由印度Naprod Life sciences private limited for Intas pharma製造)購得。三氧化二砷注射劑經指示用於在患有急性前髓細胞性白血病(APL)之病患體內誘導緩解及鞏固。其以10 mg/10 mL (1 mg/mL)安瓿之濃度的注射劑小瓶形式出現。

由於參考產物可以注射劑形式使用且開發固體形式之測試產物用於經口使用，故參考產物出於穩定性未經填充。

未進行藥物賦形劑研究。溶解度研究作為開發之一部分而用不同界面活性劑及溶劑進行。

調配方法之開發

測試可以注射劑形式使用之三氧化二砷及用於口服之三氧化二砷開發級粉末。冷凍乾燥粉末形式之As₂O₃以調節三氧化二砷之物理及/或化學

特徵，包括減小粒度、增加表面積及生成可有助於砷分解及/或生物可用性之其他形態特徵。

冷凍乾燥(亦稱為凍乾)涉及使用冷凍及真空蒸發循環在不融化冰的情況下自液體、膏體或固體形式移除純化水。暴露於極低壓力(諸如真空)之固態水(冰)昇華或自固體直接變成氣態。純化水蒸氣(或其他溶劑)藉由用冷凝器或冷阱冷凍而離開捕獲物。此技術保留所處理產物之體積、外觀及特性。

一般而言，冷凍乾燥循環包含以下步驟：

1. 冷凍：冷凍產物。此提供低溫乾燥之必要條件。
 2. 真空：在冷凍之後，將產物置於真空或低壓下。此使得產物中之冷凍溶劑能夠在不經過液相之情況下蒸發(亦即稱為昇華之過程)。
 3. 加熱：施加熱量至冷凍產物以加速昇華。
 4. 冷凝：低溫冷凝藉由將氣化溶劑轉化回至固體而自真空室移除。
- 此完成分離過程。

冷凍乾燥方法中之第一步驟為冷凍產物以使其純化水分子全部固化。一旦冷凍，即將產物置於真空中且在不融化產物的情況下逐漸加熱。此過程稱為昇華，將冰直接轉變成純化水蒸氣而不首先經過液態。在冷凍乾燥機之真空室內，在昇華階段由產物放出之純化水蒸氣在稱為冷凝器之收集阱上冷凝為冰。

冷凍乾燥與其他乾燥及保存技術相比具有許多優勢。舉例而言，冷凍乾燥保留食品/生物化學製品及化學試劑之品質，因為食品/生物化學製品及化學試劑在昇華過程期間保持在低於冷點之溫度下。冷凍乾燥在加工乳酸菌時特別重要，因為此等產品易於受熱量影響。冷凍乾燥之食品/生

物化學製品及化學試劑可通常在無需冷藏的情況下儲存，其使得儲存及運輸成本顯著降低。冷凍乾燥極大地減輕重量且此使得產品更易於運輸。舉例而言，許多食品含有多達90%純化水。此等食品在冷凍乾燥之後輕了十倍。大多數凍乾產品由於其多孔性而可易於復水。冷凍乾燥並未顯著減小體積；因此純化水快速恢復其在食品/生物化學製品及化學試劑之分子結構中的位置。

基於文獻及方法，選擇不同溶解度增強劑，如月桂基硫酸鈉、Tween 80®、泊洛沙姆及pH調節劑(諸如氫氧化鈉、碳酸鈉、海藻酸鈉及鹽酸)以改良溶解度，從而用於初步開發。為了初步開發活性，所用分解介質為0.1N HCl，900 ml，在100 rpm下槳攪拌(混合)。參考產物可以單個濃度(10 mg/10 mL)使用且測試產物在劑量重量比例下以不同濃度起始用於口服。由於參考產物可以10 mg濃度使用，故調配物開發以10 mg濃度起始。

實驗號L040/1/001

此實驗之目標為使用氫氧化鈉作為pH調節劑，使用界面活性劑(亦即月桂基硫酸鈉及Tween 80®)及諸如異丙醇及乙醇之不同溶劑進行三氧化二砷之溶解度研究。

在第一步驟中，在攪拌條件下添加4 g三氧化二砷至容器中之600 mL純化水中。接著，在1000 rpm磁性攪拌下逐滴添加約35 mL 3M NaOH (12 g NaOH溶解於100 mL純化水中)，持續15至30分鐘，直至形成澄清溶液為止。向此溶液中添加1 L純化水。pH值經量測為12.7個單位。使用約16.5 mL 6M HCl (105.6 mL添加至200 mL純化水中)將其調節至7至8個單位的目標。觀測到約7.2之pH值。此溶液藉由添加純化水補足至2 L。pH

值保持在7.3下不變。

表1

編號	成分	L040/1/001A	L040/1/001A
		毫克/單位	數量/批次
1.	三氧化二砷	10	4 g
2.	3M NaOH	10.5	35 mL
3.	6M HCl	Qs*	16.5 mL
4.	純化水	Qs*	補足至2000 mL

*Qs - 足量

實驗號L040/1/001B

此實驗之目標為使用月桂基硫酸鈉進行三氧化二砷之溶解度研究。在第一步驟中，將50 g純化水加入玻璃燒杯中，在攪拌下向其中添加0.5 g月桂基硫酸鈉，直至形成澄清溶液為止。接著，在攪拌下向此溶液中添加5 g As₂O₃。As₂O₃即使在30分鐘攪拌後仍未溶解於溶液中。在下一步驟中，添加30 g純化水以測定As₂O₃是否將溶解。未觀測到溶解。即使在另外添加2 g月桂基硫酸鈉之後，在30分鐘攪拌後仍未觀測到溶解。製備兩個批次：L040/1/001B1及L040/1/001B2。資料報導在下表2中。

表2

編號	成分	L040/1/001B1	L040/1/001B1	L040/1/001B2	L040/1/001B2
		毫克/單位	數量/批次(g)	毫克/單位	數量/批次(g)
1.	三氧化二砷	10	5	10	5
2.	月桂基硫酸鈉	1	0.5	5	2.5
3.	純化水	Qs	80	Qs	80

*Qs - 足量

實驗號L040/1/001D

此實驗之目標為使用環糊精(kleptose)進行三氧化二砷之增溶。在第一步驟中，將50 g純化水加入玻璃燒杯中，在攪拌下向其中添加0.5 g環糊精，直至形成澄清溶液為止。向以上溶液中添加5 g As₂O₃藥物。即使在30分鐘攪拌後，As₂O₃仍未溶解於溶液中。向此溶液中再添加30 g純化

水。As₂O₃藥物仍未溶解。即使在另外添加2 g環糊精接著攪拌30分鐘之後，As₂O₃藥物仍未溶解。表3彙總此實驗之資料。

表3

編號	成分	L040/1/001D1	L040/1/001D1	L040/1/001D2	L040/1/001D2
		毫克/單位	數量/批次 (g)	毫克/單位	數量/批次 (g)
1.	三氧化二砷	10	5	10	5
2.	環糊精	1	0.5	5	2.5
3.	純化水	Qs	80	Qs	80

*Qs - 足量

實驗號L040/1/001E

此實驗之目標為使用Tween 80®進行三氧化二砷之增溶。在第一步驟中，將50 g純化水加入玻璃燒杯中，在攪拌下向其中添加0.5 g Tween 80®，直至形成澄清溶液為止。在攪拌下，向此溶液中添加5 g As₂O₃藥物。As₂O₃即使在30分鐘攪拌後仍不溶。向此溶液中再添加30 g純化水，但As₂O₃仍不溶。即使另外添加2 g Tween 80®至溶液中，即使在30分鐘攪拌後，仍未能溶解As₂O₃。

表4

編號	成分	L040/1/001E1	L040/1/001E1	L040/1/001E2	L040/1/001E2
		毫克/單位	數量/批次 (g)	毫克/單位	數量/批次 (g)
1.	三氧化二砷	10	5	10	5
2.	Tween 80®	1	0.5	5	2.5
3.	純化水	Qs	80	Qs	80

*Qs - 足量

實驗號L040/1/001F

此等實驗之目標為使用各種溶劑進行As₂O₃之溶解度研究。

異丙醇

在燒杯中，添加1.5 g As₂O₃藥物至50 mL異丙醇中。即使在30分鐘攪拌後，As₂O₃仍未溶解。即使在額外添加30 mL異丙醇外加30分鐘攪拌

之後，藥物仍未溶解。

乙醇

在燒杯中，添加1.5 g As_2O_3 藥物至50 mL乙醇中。藥物在30分鐘攪拌後不溶。即使在額外添加30 mL乙醇伴隨30分鐘攪拌之後，藥物仍未溶解。

因此，由以上一系列實驗觀測到僅L040/1/001A組合物形成澄清溶液。

實驗號L040/1/002

此實驗之目標為評估溶解三氧化二砷所需之氫氧化鈉的精確數量及使用不同賦形劑評估pH值對於三氧化二砷之溶解度的效應。

實驗號L040/1/002A—溶解三氧化二砷之NaOH數量

在玻璃燒杯中，添加30 mL純化水，且其pH值經量測為6.7個單位至7.0個單位。在攪拌下，向此溶液中添加200 mg As_2O_3 藥物。pH值經觀測約為5.6。觀測到 As_2O_3 粒子漂浮在溶液中。向此溶液中逐滴添加1N NaOH溶液(4 g氫氧化鈉丸粒溶解於100 mL純化水中)。即使在添加0.6 mL 1N NaOH及10分鐘攪拌之後，藥物仍不溶。pH值經量測約為9.21。在攪拌下，另外添加1.4 mL量的1N NaOH。在pH 12.21下，藥物仍不溶。在隨後添加1.6 mL NaOH後，在攪拌下，觀測到藥物在pH 12.37下溶解。向此溶液中添加額外200 mg As_2O_3 藥物，其未發現溶解於溶液中(pH值經發現為12.27)。在攪拌下，添加2 mL 1N NaOH且發現藥物在pH 12.33下溶解。另外添加600 mg藥物至溶液中顯示藥物在pH 12.27下不溶。然而，當逐漸添加1N NaOH (6.9 mL)時，發現藥物在pH 12.39下溶解。因此，藉由保持30 mL純化水恆定，溶解10 mg三氧化二砷需要5 mg

氫氧化鈉。

表5

成分	數量	毫克/單位
三氧化二砷	1000 mg	10 mg
NaOH	12.5mL (500 mg NaOH)	5 mg
純化水	30 mL	Qs*

*Qs - 足量

實驗號L040/1/002B

此實驗之目標為使用L-精胺酸(pH值約為4)評估三氧化二砷之pH依賴性溶解度。在燒杯中，在連續攪拌下將200 mg L-精胺酸溶解於100 mL純化水中(2 mg/mL溶液)。使用50 mL此溶液溶解50 mg As₂O₃藥物。然而，未觀測到溶解；注意到pH值為4.94。

表6

成分	數量	毫克/單位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
L-精胺酸	100 mg	20 mg
純化水	50 mL	Qs*

*Qs - 足量

實驗號L040/1/002D

此實驗之目標為使用碳酸氫鈉(pH值約為8)評估三氧化二砷之pH依賴性溶解度。在燒杯中，將200 mg碳酸氫鈉溶解於100 mL純化水中(2 mg/mL溶液)。自此溶液獲取50 mL (pH of 8.2)且向其中添加50 mg As₂O₃藥物。未觀測到溶解(在pH 8.0下)。

表7

成分	數量	毫克/單位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
碳酸氫鈉	100 mg	20 mg
純化水	50 mL	Qs*

*Qs - 足量

實驗號L040/1/002E

此實驗之目標為使用L-精胺酸鹼(pH值約為12)評估三氧化二砷之pH依賴性溶解度。在燒杯中，在連續攪拌下將200 mg L-精胺酸鹼溶解於100 mL純化水中(2 mg/mL溶液)。使用50 mL此溶液溶解50 mg As₂O₃藥物(pH 10.90)。然而，未觀測到溶解；注意到pH值為10.53。

表7.1

成分	數量	毫克/單位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
L-精胺酸	100 mg	20 mg
純化水	50 mL	Qs*

*Qs - 足量

實驗號L040/1/002F

此實驗之目標為使用碳酸鈉(pH值約為12)評估三氧化二砷之pH依賴性溶解度。在燒杯中，添加50 mg碳酸鈉至50 mL純化水中(1 mg/mL溶液)。在pH 11.25下，在攪拌下向此溶液中添加50 mg As₂O₃藥物。未觀測到藥物溶解。然而，當碳酸鈉濃度逐漸增加至50 mg碳酸鈉/mL時，發現三氧化二砷在pH 11.46下可溶於溶液中。

表8

成分	數量	毫克/單位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
碳酸鈉	2500 mg	500 mg
純化水	50 mL	Qs*

*Qs - 足量

因此，總體而言，當使用精胺酸、精胺酸鹼或碳酸氫鈉時，藥物在範圍介於4至12的全部pH中不溶，但是發現使用較高濃度之碳酸鈉可溶(溶解10 mg三氧化二砷需要500 mg碳酸鈉)。

實驗號L040/1/002G

此實驗之目標為重複L040/1/002A之實驗，但使用諸如單水合乳糖及甘露醇之增積劑用於後續冷凍乾燥。在第一步驟中，在攪拌下添加10 g三氧化二砷藥物至300 mL純化水中，且隨後在攪拌下添加125 mL 1N NaOH。發現藥物可溶。此溶液分成兩等份：

L040/1/002G1：在第一份中，在攪拌下添加單水合乳糖(3.5 g)且將溶液置於一旁用於物理觀測且隨後用於冷凍乾燥(pH 12.34)。在室溫下大約24小時後，澄清溶液變成棕色且在36小時後，顏色強度增加且變成深褐色，且因此未進行冷凍乾燥。

L040/1/002G2：對於第二份，在攪拌下添加甘露醇(3.5 g)且將溶液置於一旁用於物理觀測及後續冷凍乾燥(pH 12.64)。在大約24小時後，溶液在物理性質上未改變，且填充澄清溶液用於冷凍乾燥24小時。在冷凍乾燥之後，材料實際上看起來非常黏且其極難填充至膠囊中。黏性可能為NaOH腐蝕性的結果，或歸因於溶液之高pH值(12.5)，或僅僅歸因於甘露醇之存在。

表8.1

成分	數量 (L040/1/002G)	毫克/單位
三氧化二砷	10 mg	10 mg
NaOH	125 mL	5 mg
純化水	300 mL	Qs*
總溶液	425 mL	

*Qs - 足量

表8.2

成分	L040/1/002G1	L040/1/002G2
溶液(L040/1/002G)	212.5 mL	212.5 mL
單水合乳糖(Pharmatose 200M)	3.5 g	—
甘露醇(Pearlitol SD 200)	—	3.5 g

*Qs - 足量

在下一步驟中，評估作為三氧化二砷增溶劑之其他界面活性劑。另外，在增加純化水而非NaOH的數量的情況下，使用碳酸鈉進行一個額外實驗。亦使用NaOH調節pH值在7與8之間進行另一個實驗。進行另一個實驗評估甘露醇在冷凍乾燥之後對於黏性的效應。

實驗號L040/1/003

此實驗之目標為使用泊洛沙姆及碳酸鈉進行三氧化二砷之溶解。

L040/1/003A：使用泊洛沙姆增溶

在燒杯中，在攪拌下將200 mg泊洛沙姆溶解於100 mL純化水中(2 mg/mL溶液)。自此溶液獲取50 mL且添加50 mg藥物。發現藥物不溶。另外添加50 mg泊洛沙姆即使在20分鐘攪拌步驟之後仍未溶解藥物。

表9

成分	數量 (L040/1/003A)	毫克/單位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
泊洛沙姆188	150 mg	30 mg
純化水	50 mL	Qs*

*Qs - 足量

L040/1/003B：在增加純化水數量的情況下增溶

此實驗與L040/1/002F類似。在燒杯中，添加1250 mg碳酸鈉至50 ml純化水中(25 mg碳酸鈉/ml)。在攪拌下，向此溶液中添加50 mg三氧化二砷藥物，但未觀測到藥物溶解(pH 11.25)。添加100 mL純化水亦未溶解藥物。

表10

成分	數量 (L040/1/003B)	毫克/單位
三氧化二砷	50 mg	10 mg
碳酸鈉	1250 mg	250 mg
純化水	150 mL	Qs*

*Qs - 足量

實驗L040/1/004

此實驗之目標為使用氫氧化鈉及增積劑(甘露醇)進行試驗及藉由調節pH值約為8(使用6M鹽酸)在冷凍乾燥之後評估黏性效應。將三氧化二砷分散於純化水中且在攪拌下添加12 mL 3M NaOH，直至形成澄清溶液為止。使用6M HCl調節pH值至7與8之間。添加純化水至以上溶液中以補足至500 ml且將其分成兩批：

第1批： L040/1/004A1：裝載250 mL用於冷凍乾燥24小時。

第2批： L040/1/004A2：250 mL，在攪拌下添加甘露醇且裝載用於冷凍乾燥24小時。

表11

成分	毫克/單位	批次 (100個膠囊)
三氧化二砷	10 mg	1 gm
NaOH	14.4 mg	12 mL (1.44 g)
6M HCl	Qs*	Qs*
純化水	Qs*	500 mL

*Qs - 足量

表11.1

	L040/1/004A1 毫克/單位	L040/1/004A1 g	L040/1/004A2 毫克/單位	L040/1/004A2 G
藥物溶液		250 mL		250 mL
Pearlitol 100SD (甘露醇)			20	1
重量	24.4	1.22	44.4	2.22

實驗L040/1/004B

此實驗之目標為製備用於冷凍乾燥之凍乾預混物。在減少純化水數量的情況下使用呈固體形式之氫氧化鈉及使用甘露醇作為增積劑進行試

驗。在第一步驟中，將三氧化二砷及NaOH分散於純化水中且繼續攪拌直至形成澄清溶液為止。向此溶液中添加6M HCl且將其填充用於冷凍乾燥24小時。在24小時冷凍乾燥後，對於L040/1/004A1批次，觀測到白色蓬鬆粉末。對於L040/1/004A2，觀測到灰白色黏性材料，關鍵為自培養皿移出。對於L040/1/004B，觀測到白色蓬鬆粉末。基於此等實驗推斷材料(凍乾預混物)之黏性歸因於溶液中之甘露醇。

在第一步驟中，冷凍乾燥形式之三氧化二砷及NaOH添加至pearlitol SD 200中且經由#40網目(400微米)篩選並摻合10分鐘。在下一步驟中，滑石及硬脂酸鎂經由#60網目(250微米)篩選且添加至第一步驟之材料中並摻合5分鐘。在層流氣流系統下將最終摻合物填充至尺寸「0」硬明膠膠囊殼中。

表12—凍乾預混物之組成

成分	L040/1/004B 毫克/單位	L040/1/004B 批次(500個膠囊)理論值
三氧化二砷	10	5 g
NaOH	10	5 g
6M HCl	Qs*	18 ml
純化水	Qs*	80 ml
凍乾預混物重量		10 g

Qs* - 足量

使用甘露醇作為增積劑進一步加工L040/1/004B批次。

表12.1—最終摻合物之組成

成分	L040/1/004B 毫克/單位	L040/1/004B 批次(500個膠囊)理論值
凍乾預混物	20	10
Pearlitol SD 200	78	39
滑石	1	0.5
硬脂酸鎂	1	0.5
總計	100	

實驗號L040/1/005

此實驗之目標為評估藥物之分解，同樣三氧化二砷填充在「0」尺寸硬明膠膠囊殼中(其相當於10 mg)。發現即使在60分鐘時分解仍不完全。

表13--參考產物及測試產物之分解及分析比較

分解(0.1 N HCl，100 rpm，900 ml，槳攪拌)			
時間	參考產物	L040/1/004B	L040/1/005
10 min	--	67.83	80.31
60 min	--	73.46	81.71
分析	110%	94.53	99.71

接下來的試驗計劃在調配物中使用不同界面活性劑以改良分解。

在L040/1/006實驗中，所採用之試驗與L040/1/004B類似且基於溶液沈澱，溶劑(純化水)數量經最佳化為25 mg/mL三氧化二砷。在L040/1/007實驗中，所採用之試驗包括及不包括不同界面活性劑以評估分解及差示掃描熱量測定(DSC)研究。對於三氧化二砷膠囊，目標為藉由併入不同界面活性劑製備藥物溶液(25 mg/mL三氧化二砷)。

在第一步驟中，將三氧化二砷分散於64 mL純化水中。在下一步驟中，添加4 g氫氧化鈉至以上步驟中且在pH 12.82下觀測藥物溶解度。向此溶液中添加6M HCl且觀測到pH值為8.05。向此溶液中添加純化水且將溶液分成不同份(各份含有40 ml)：

L040/1/007：40 ml藥物溶液；

L040/1/007A：0.5 g月桂基硫酸鈉添加至40 ml藥物溶液中；及

L040/1/007B：0.5 g Tween 80®添加至40 ml藥物溶液中。

藉由差示掃描熱量測定(DSC)分析溶液L040/1/007及L040/1/007A以評估熔點。由DSC研究清楚，熔點不存在顯著改變。

表14

成分	數量/分批
藥物	4 g
NaOH	4 g
6M HCl	16 ml

純化水	144 ml		
實驗號	L040/1/007	L040/1/007A	L040/1/007B
藥物溶液	40 ml	40 ml	40 ml
月桂基硫酸鈉		0.5 g	
Tween 80®			0.5 g

實驗L040/1/008

下一實驗之目標為在與實驗L040/1/007類似之試驗中使用兩種不同濃度之月桂基硫酸鈉進行冷凍乾燥。向燒杯中加入160 mL純化水且向其中添加10 g三氧化二砷及10 g NaOH，並繼續攪拌直至形成澄清溶液為止(pH 12.38)。在攪拌下，向此溶液中添加40 mL 6M HCl (pH 8.04)。此外，在攪拌下添加200 mL純化水至以上溶液中(pH 8.18)。接著，將此溶液分成不同份(各份含有80 mL)：

第1份：L040/1/008A：原溶液。

第2份：L040/1/008E：在攪拌下添加1 g月桂基硫酸鈉至80 mL溶液中(標示量：25 mg含有10 mg三氧化二砷)。

第3份：L040/1/008F：在攪拌下添加0.2 g月桂基硫酸鈉至80 mL溶液中(標示量：21 mg含有10 mg三氧化二砷)。

隨後，裝載所有溶液用於冷凍乾燥24小時且在冷凍乾燥之後收集樣品。

表15

成分	L040/1/008 (數量/批次，g)		
	L040/1/008A	L040/1/008E	L040/1/008F
三氧化二砷	10 mL	10 mL	10 mL
NaOH	10 mL	10 mL	10 mL
6M HCl	40 mL	40 mL	40 mL
純化水	400 mL	400 mL	400 mL
藥物溶液	80 mL	80 mL	80 mL
月桂基硫酸鈉(SLS)	--	1.0	0.2
理論產量(g)	4.0	5.0	4.2

表15.1

批次號	標示量 (理論)	理論產量 (g)	實際產量 (g)
L040/1/008A (無界面活性劑)	20 mg ≈10 mg 三氧化二砷	4.0	5.4062
L040/1/008E (SLS) 比率(藥物:界面活性劑)：2:1	25 mg ≈10 mg 三氧化二砷	5.0	5.7801
L040/1/008F (SLS) 比率(藥物:界面活性劑)：10:1	21 mg ≈10 mg 三氧化二砷	4.2	5.0093

各批次之實際產量高於理論產量，其歸因於由凍乾預混物吸收之水分。基於分析值，凍乾預混物與額外顆粒材料摻合且填充至膠囊中。

表16--分析及水分含量結果：

批次號	標示量 (理論)	水分含量	分析 (%)
L040/1/008A (無界面活性劑)	20 mg ≈10 mg 三氧化二砷	12.4	83.12
L040/1/008E (SLS): 2:1	25 mg ≈10 mg 三氧化二砷	11.5	86.13
L040/1/008F (SLS) 10:1	21 mg ≈10 mg 三氧化二砷	11.8	82.87

基於以上分析，進行以下填充試驗。

表17--L040/1/009B之組成

成分	L040/1/009B		
	實際 (毫克/單位)	基於分析之填充重 量(毫克/單位)	批次大小(g)
凍乾預混物(L040/1/008A)	20	24.060	2.165
甘露醇(Pearlitol SD 200)	78	73.940	6.655
滑石	1	1.000	0.090
硬脂酸鎂	1	1.000	0.090
總計	100	100.000	9.000

表18--L040/1/012B之組成

成分	L040/1/012B		
	實際 (毫克/單位)	基於分析之填充重 量(毫克/單位)	批次大小(g)
凍乾預混物 (L040/1/008E)	25	29.020	2.612
甘露醇(Pearlitol SD 200)	75	68.980	6.208
滑石	1	1.000	0.090
硬脂酸鎂	1	1.000	0.090
總計	102	100.000	9.000

表19--L040/1/013B之組成

成分	L040/1/013B		
	實際 (毫克/單位)	基於分析之填充 重量(毫克/單位)	批次大小(g)
凍乾預混物(L040/1/008F)	21.000	25.342	2.281
甘露醇(Pearlitol SD 200)	77.000	72.658	6.539
滑石	1.000	1.000	0.09
硬脂酸鎂	1.000	1.000	0.09
總計	100.000	100.000	-

冷凍乾燥形式之三氧化二砷及NaOH(凍乾預混物)添加至pearlitol SD 200中且經由#40網目篩選並摻合10分鐘。滑石及硬脂酸鎂經由#60網目篩選且添加至以上材料中並摻合5分鐘。此粉末填充至尺寸「2」膠囊中。

表20

分解(0.1N HCl，100 rpm，900 ml，槳攪拌)			
時間(分鐘)	L040/1/009B	L040/1/012B	L040/1/013B
15分鐘	73	87	88
60分鐘	75	89	90

由以上資料清楚，在所有批次中觀測到完全分解。在下一步驟中，與L040/1/012B類似，填充更大批次樣品及所有濃度(1 mg、5 mg、10 mg及20 mg)。基於批次號L040/1/012B，製造在所有濃度(1 mg、5 mg、10 mg及20 mg)下之確認批次(批次號L040/4/014)。

表21--溶液製備及冷凍乾燥

編號	成分名稱/品 牌名稱	製造商	規格	膠囊 數量 (mg)	膠囊 數量 (mg)	膠囊 數量 (mg)	膠囊 數量 (mg)
1.	三氧化二砷	Sigma- Aldrich	IH	1	5	10	20
2.	氫氧化鈉丸粒	J. T. Bakers	USP-NF	1	5	10	20
3.	6M鹽酸	J. T. Bakers	USP-NF	Qs	Qs	Qs	Qs
4.	純化水		--	Qs	Qs	Qs	Qs
5.	純化水		--	Qs	Qs	Qs	Qs
6.	月桂基硫酸鈉 (Texapan)	Cognis	USP-NF	0.5	2.5	5	10
凍乾預混物(mg)				2.5	12.5	25	50

*Qs - 足量

表22-- 摻合及潤滑

編號	成分名稱/品牌名稱	製造商	規格	膠囊數量 (mg)	膠囊數量 (mg)	膠囊數量 (mg)	膠囊數量 (mg)
1.	凍乾預混物		IH	2.5	12.5	25	50
2.	甘露醇(Pearlitol SD 200)	Roquette	USP-NF	7.3	36.5	73	146
3.	滑石(Luzenac)	Luzenac	USP	0.1	0.5	1	2
4.	硬脂酸鎂 (Ligamed MF2V)	Peter Greven	USP-NF	0.1	0.5	1	2
填充重量(mg)				10	50	100	200

在下一步驟中，將三氧化二砷及氫氧化鈉丸粒分散於480 ml純化水中且繼續攪拌，直至形成澄清溶液為止。在攪拌下，向此溶液中添加120 mL 6M HCl。在攪拌下，向此溶液中添加15 g月桂基硫酸鈉。添加額外20 mL 純化水至以上溶液中。將此溶液分成兩份 (L040/4/014A 及 L040/4/014B)且冷凍乾燥大約30小時。

表23

批次號	標示量 (理論)	分析
#L040/4/014A	25 mg ≈10 mg三氧化二砷	82.35
#L040/4/014B	25 mg ≈10 mg三氧化二砷	83.35

表24

成分	L040/4/014B1		
	毫克/單位	毫克/單位 (基於分析)	數量/批次 (g)
凍乾預混物(L040/4/014B)	50	59.98	53.68
甘露醇(pearlitol SD 200)	146	136.02	121.74
滑石	2	2	1.79
硬脂酸鎂	2	2	1.79
總計	200	200	-

在下一步驟中，冷凍乾燥形式之三氧化二砷及NaOH(凍乾預混物)添加至pearlitol SD 200中且經由#40網目篩選並摻合10分鐘。滑石及硬脂酸鎂經由#60網目篩選且添加至以上材料中並摻合5分鐘。如下文所給定製備最終摻合物及適合之膠囊及玻璃小瓶。

表25

濃度	批次號	批次大小	包裝
20 mg	L040/4/014B1	400個單位	HDPE
10 mg	L040/3/014B1	400個單位	HDPE
10 mg潤滑摻合物	L040/3/014B2	350個單位	玻璃小瓶
5 mg	L040/2/014B1	400個單位	HDPE
1 mg	L040/1/014B1	400個單位	HDPE

表26

批次號	L040/4/014B1	L040/3/014B1	L040/3/014B2	L040/2/014B1	L040/1/014B1
濃度	20 mg	10 mg	10 mg	5 mg	1 mg
膠囊尺寸/小瓶 填充	2	3	玻璃小瓶	5	5
填充重量(mg)	200	100	100	50	10
分解(0.1 N HCl ; 100 rpm ; 900 mL ; 藥攪 拌15 min.)	86	92		77	93

表27—穩定性研究—L040/4/014B1 (20 mg)

批次號	L040/4/014B1 (20 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15天)
分析	95.15	101.41
水分含量	2.24	2.69
分解(0.1 N HCl ; 100 rpm ; 900 mL ; 藥攪拌15 min.)	86	98

表28--穩定性研究—L040/3/014B1 (10 mg)

批次號	L040/3/014B1 (10 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15天)
分析	102.4	99.15
水分含量	2.38	2.19
分解(0.1 N HCl ; 100 rpm ; 900 mL ; 藥攪拌15 min.)	92	100

表29--穩定性研究—L040/3/014B2 (10 mg潤滑摻合物)

批次號	L040/3/014B2 (10 mg潤滑摻合物)	
	初始	40°C/75% RH (15天)
分析	98.2	99.78
水分含量	1.90	2.32

表30--穩定性研究—L040/2/014B1 (5 mg)

批次號	L040/2/014B1 (5 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15天)
分析	98.8	99.95
水分含量	2.63	2.82
分解(0.1 N HCl ; 100 rpm ; 900 mL ; 槳攪拌15 min.)	77	84

表31--穩定性研究—L040/1/014B1 (1 mg)

批次號	L040/1/014B1 (1 mg)	
	初始	40°C/75% RH (15天)
分析	94	94.16
水分含量	3.54	3.43
分解(0.1 N HCl ; 100 rpm ; 900 mL ; 槳攪拌15 min.)	93	92

新穎的含砷冷凍乾燥調配物在狗體內之藥物動力學分析及與參考三氧化二砷之比較

此等研究之目的為測定利用冷凍乾燥技術之新穎的含砷調配物在狗體內之口服生物可用率及全身性暴露量。狗為常規用於估計新穎藥劑及調配物在人類中之藥物動力學特性之充分記載的非啮齒動物物種。

研究設計

各組雄性狗 (n=3) 靜脈內投與 0.3 mg/kg 三氧化二砷之調配物 (ARSENOX®)、經口投與每隻狗 2 mg劑量之未經調配之As₂O₃ (SV100) 或經口投與每隻狗 2 mg劑量之As₂O₃之冷凍乾燥調配物(SV101)。第四組狗經口投與每隻狗 2 mg之SV101用於稍後日期之確認分析。在給藥前及給藥後0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8及24小時自第1組動物獲得血液樣品，且在給藥前及給藥後0.25、0.5、1、2、4、6、8及24小時自第2、3及4組動物獲得血液樣品。將血液樣品立即置於濕冰上且在採集30分鐘內加工成血漿。在QPS Netherlands BV使用ICP-MS方法及2.50 ng/mL之定量下限(LLOQ)分析血漿樣品之砷含量。個別濃度-時間資料用於使用

WinNonlin™版本5.2.1計算砷之PK參數。

結果

在ARSENOX®之靜脈內快速給藥後，血漿砷含量在1.3小時T_{max}處達到146 ng/mL且以10.0小時半衰期($t_{1/2}$)下降(圖1)。平均全身清除率為226 mL/h/kg，且平均V_{ss}為2734 mL/kg。在口服後，SV100顯示出極其有限的吸收，口服生物可用率($F^b\%$) <10%。SV101 (第3組)之經口吸收幾乎與ARSENOX® (I.V.)一致，C_{max}為182 ±34.5 ng/ml (相對於ARSENOX®之146 ±17.6 ng/ml)且AUC_{0-last} (h.ng/mL)為1416 ± 345 (相對於ARSENOX®之1115 ± 127)，表明完全經口吸收。此等資料藉由反覆投與SV101 (第4組)來確認，其產生幾乎相同的PK暴露參數。在As₂O₃口服期間未鑑別出耐受性問題。

結論

動物藉由單次投與給藥以呈靜脈內或經口調配物形式之As₂O₃。研究結果顯示SV101處理組中砷之吸收率及藥物暴露量顯著高於SV100組中砷之吸收率及藥物暴露量。SV101處理組中As₂O₃之完全經口吸收藉由與靜脈內投與ARSENOX®相比幾乎相同的砷的全身性暴露量來證明。

包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥膠囊的表徵

此等實驗之目標為表徵含砷膠囊調配物及概述其物理化學特性。所製備之膠囊尺寸為1 mg、2 mg、5 mg、10 mg及20 mg含砷凍乾預混調配物。製備四千個膠囊。製造方法包含(A)冷凍乾燥及(B)摻合及潤滑步驟。圖2展示膠囊製造之方法流程圖。

(A) 冷凍乾燥

以如下三個階段進行冷凍乾燥。

1. 冷凍

在溶解之後，將澄清溶液裝入設定溫度為-40℃的冷凍乾燥機中以冷凍產物。

表32—冷凍乾燥中之冷凍步驟

階段	溫度(℃)	時間(min)	真空(毫托)
冷凍	-40	60	無
冷凍	-40	300	無
額外冷凍(℃)	-40	5	無

2. 初次乾燥

此階段亦稱為「昇華」階段。在此階段中，在真空存在下且隨著溫度逐漸升高來進行乾燥以將材料轉化成固體形式。此階段所遵循之方法參數列表如下。

表33—初次乾燥

斜升			保持		
溫度(℃)	時間(min)	真空(毫托)	溫度(℃)	時間(min)	真空(毫托)
-30	60	800	-30	60	800
-20	60	500	-20	120	500
-5	300	500	-5	120	500
10	120	500	10	60	500
25	60	500	25	180	500

3. 二次乾燥

在初次乾燥之後的材料再次在最佳化真空及溫度下乾燥以移除結合水。

表34—二次乾燥

溫度(℃)	時間(min)	真空(毫托)
25	120	500

(B) 摻合及潤滑

估計凍乾預混物之分析值且如下文所給定計算每一膠囊所需的凍乾預混物的實際數量。

每一膠囊之凍乾預混物的實際數量(mg)，(A) = [(每一膠囊之數

量) $\times 100$]/[分析值]；每一膠囊待分散之甘露醇的數量(mg)，(B) = 甘露醇之理論數量 - [A - 凍乾預混物之理論數量]；每一批次待分散之甘露醇的數量=B $\times$ 批次大小

基於實際分析獲取之凍乾預混物的額外數量如上所示用甘露醇補償。凍乾預混物及甘露醇通過ASTM # 40網目篩網且在聚乙烯袋中手動摻合十分鐘。此摻合物使用硬脂酸鎂及滑石在聚乙烯袋中手動潤滑，硬脂酸鎂及滑石經由ASTM #60網目預先篩選5分鐘。此摻合物接著根據下文給出之詳情填充至膠囊中。

表35—填充重量及膠囊尺寸

濃度	填充重量(mg)	膠囊尺寸
20 mg	200	1
10 mg	100	3
5 mg	50	4
2 mg	20	4
1 mg	10	4

物理-化學表徵

表徵藥品之物理化學特性且與原料進行比較評估。

1. 粒度分析

藉由Malvern Mastersizer表徵API及最終調配物之粒度分佈。資料在下表中給出。

表36—粒度分佈

粒度分佈	API (微米)	凍乾預混物(微米)	最終調配物(微米)
D(10)	3.9	0.8	1.9
D(50)	21.3	2.0	80.4
D(90)	139	4.7	210.4

藉由以上資料顯而易見PSD在凍乾預混物階段顯著減小，其可能有助於改良調配物中三氧化二砷之溶解度。然而，申請者不希望受此理論或就此而言任何科學理論束縛。應注意，最終調配物之PSD亦包含約75%其

他額外賦形劑。

2. 多形現象

在加工之後，分析最終調配物之API多晶形式以評估API本身之任何多晶形式改變。甚至藉由XRD繞射圖表徵中間階段(凍乾預混物)。由此研究推斷，調配物中之API不存在形式改變且發現在製造之中間階段為穩定的。在圖3-6中給出繞射圖，其確定發現同一多晶形式在整個方法中及最終調配物中為穩定的。

3. 使用掃描電子顯微鏡(SEM)之影像：

藉由SEM表徵三種樣品(亦即普通API、凍乾預混物及最終摻合物)之粒度及形態特徵。影像在圖7中給出。

4. FTIR

藉由FTIR進行API、凍乾預混物及最終調配物之表徵。凍乾預混物及最終調配物之光譜與API所觀測到的光譜相當。

5. 溶解度研究

根據文獻，三氧化二砷可微溶於冷水中且不溶於醇中。因此，在此等介質中研究API及凍乾預混物之溶解度以評估其行為且結果提供如下。

表37—溶解度研究

溶劑	API (g/100 g)	凍乾預混物(g/100 g)
冷水	2.25	40.31
醇	1.86	41.90

溶解度研究結果表明，API之溶解度藉由本發明之冷凍乾燥方法改良大致20倍。

6. 所有濃度之藥品的化學表徵

表38—化學表徵

編號	測試	API	1 mg	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg
1	描述*	N/A	遵從	遵從	遵從	遵從	遵從

2	鑑別測試	N/A	遵從	遵從	遵從	遵從	遵從
3	經填充膠囊之平均重量(mg)	N/A	50.1	60.7	90.2	149.8	275.3
4	膠囊填充之平均重量(mg)	N/A	10.4	20.6	51.3	101.2	201.7
5	藉由KF之水含量， % w/v	2.4	2.5	2.4	2.6	2.3	2.4
	崩解時間(min)	N/A	5 min	5 min	6 min	6 min	5 min
7	藉由ICP-OES之分解(0.1 N HCl， 漿攪拌， 100 rpm， 900 mL， 30 min	10	88	86	95	98	98
8	藉由ICP-OES之分析(%)	97.4	96.0	95.6	97.1	98.5	98.6

*遵從-按照相應的規格

N/A-不適用

7. BET表面積量測

使用量測表面積之BET方法量測API及凍乾預混物之表面積。三氧化二砷API之比表面積經量測為0.05 m²/g。包含三氧化二砷之冷凍乾燥組合物或凍乾預混物之比表面積經量測為2.68 m²/g，其表面積增加超過50倍。

下表39提供API之表面積資料。圖8提供API之BET表面積標繪圖，其展示1/[Q(Po/P-1)]如何視相對壓力P/Po而定。

表39—BET表面積API

BET表面積(API As ₂ O ₃)		0.0479 +/- 0.0008 m ² /g	
斜率		116.430262+/- 1.959314 g/cm ³	
條件		STP	
Y截距		1.352003 +/- 0.314575 g/cm ³ STP	
C		87.116895	
Qm		0.0085 cm ³ /g STP	
相關係數		0.9998584	
分子橫截面積		0.2100 nm ²	
編號	相對壓力(P/Po)	所吸收之數量(cm ³ /g STP)	1/[Q(Po/P-1)]
1.	0.108368406	0.0087	14.024907
2.	0.154870307	0.0095	19.275447
3.	0.203970489	0.0102	25.152943

下表40提供凍乾預混物之表面積資料。圖9提供凍乾預混物之BET表面積標繪圖，其展示 $1/[Q(P_o/P-1)]$ 如何視相對壓力 P/P_o 而定。

表40—BET表面積凍乾預混物

BET表面積(凍乾預混物)		2.6838 0 +/- 0.0956 m ² /g	
斜率		1.560306 +/- 10.056450 g/cm ³	
條件		STP	
Y截距		0.061695 +/- 0.012176 g/cm ³ STP	
C		26.290494	
Qm		0.6165cm ³ /g STP	
相關係數		0.9993462	
分子橫截面積		0.1620nm ²	
編號	相對壓力(P/Po)	所吸收之數量(cm ³ /g STP)	1/[Q(Po/P-1)]
1.	0.100287631	0.5034	0.221423
2.	0.199710333	0.6803	0.366816
3.	0.299372148	0.8031	0.532048

多晶型研究顯示，API在製造方法期間以及在最終調配物中保持不變，表明其穩定性。圖7中之SEM影像顯示，API粒度在冷凍乾燥期間大幅度減小。最終摻合物含有其他賦形劑且因此其尺寸看起來較粗。所有濃度1、2、5、10、20 mg膠囊之調配物的化學特性經發現為令人滿意的且遵從成品規格。與API相比，觀測到調配物之分解顯著改良，表明調配物中三氧化二砷之溶解度改良許多倍。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於製備含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之方法，該方法包含：

- (A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；及
- (B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：

- (I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；
- (II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；
- (III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及
- (IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。

【請求項4】

如請求項2之方法，其中所添加鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末量的約10%至約100%。

【請求項5】

如請求項2之方法，其中該酸包含鹽酸(HCl)。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該HCl為約6M HCl。

【請求項7】

如請求項2之方法，其中該酸添加至該容器中以調節該pH至約7.2。

【請求項8】

如請求項2之方法，其中該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆(poloxamer)；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。

【請求項9】

如請求項2之方法，其中添加該界面活性劑至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

【請求項10】

如請求項1之方法，其中該冷凍乾燥步驟包含：

- (A) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及
- (B) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該冷凍步驟包含在約-50℃至約0℃範圍內之溫度冷凍該 As_2O_3 溶液。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該 As_2O_3 溶液在約-40℃冷凍至少約6小時。

【請求項13】

如請求項10之方法，其中該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：

- (I) 在約-40℃至約50℃範圍內之至少一個溫度乾燥該 As_2O_3 產物

約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；

(II) 藉由逐漸使溫度自約-40℃至約50℃範圍內之至少一個第一溫度升高至約-40℃至約50℃範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及

(III) 在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間。

【請求項14】

如請求項10之方法，其中該乾燥步驟包含在約-30℃及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在-20℃及500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約-5℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約10℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約60分鐘；及在約25℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

【請求項15】

如請求項10之方法，其中該乾燥步驟包含加熱該 As_2O_3 產物至約-30℃及約800毫托經約60分鐘且在約-30℃及約800毫托下保持約60分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-20℃及約500毫托經約60分鐘且在約-20℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-5℃及約500毫托經約300分鐘且在約-5℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約10℃及約500毫托經約120分鐘且在約10℃及約500毫托下保持約60分鐘；及加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約25℃及約500毫托經約60分鐘且在約25℃及約500毫托下保持在約180分鐘至

300分鐘範圍內之時間。

【請求項16】

一種組合物，其包含含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)。

【請求項17】

如請求項16之組合物，其另外包含至少一種增積劑(bulking agent)及至少一種潤滑劑。

【請求項18】

如請求項17之組合物，其中該組合物係由包含以下步驟之方法製備：

- (A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；
- (B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物(lyopremix)；
- (C) 篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；
- (D) 視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末中；
- (E) 視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末中以產生該 As_2O_3 經口調配物。

【請求項19】

如請求項18之組合物，其中該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：

- (I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；
- (II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；
- (III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及

(IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液。

【請求項20】

如請求項19之組合物，其中該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。

【請求項21】

如請求項19之組合物，其中所添加鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末量的約10%至約100%。

【請求項22】

如請求項19之組合物，其中該酸包含鹽酸(HCl)。

【請求項23】

如請求項22之組合物，其中該 HCl 為約6M HCl 。

【請求項24】

如請求項19之組合物，其中該酸添加至該容器中以調節該pH至約7.2。

【請求項25】

如請求項19之組合物，其中該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。

【請求項26】

如請求項19之組合物，其中添加該界面活性劑至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

【請求項27】

如請求項18之組合物，其中該冷凍乾燥步驟包含：

- (A) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及
- (B) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項28】

如請求項27之組合物，其中該冷凍步驟包含在約 -50°C 至約 0°C 範圍內之溫度冷凍該 As_2O_3 溶液。

【請求項29】

如請求項28之組合物，其中該 As_2O_3 溶液在約 -40°C 冷凍至少約6小時。

【請求項30】

如請求項27之組合物，其中該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：

(I) 在約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個溫度乾燥該 As_2O_3 產物約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；

(II) 藉由逐漸使溫度自約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個第一溫度升高至約 -40°C 至約 50°C 範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及

(III) 在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間。

【請求項31】

如請求項27之組合物，其中該乾燥步驟包含在約 -30°C 及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在 -20°C 及500毫托下加熱先前步驟之該

As₂O₃產物約120分鐘；在約-5℃及約500毫托下加熱先前步驟之該As₂O₃產物約120分鐘；在約10℃及約500毫托下加熱先前步驟之該As₂O₃產物約60分鐘；及在約25℃及約500毫托下加熱先前步驟之該As₂O₃產物約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

【請求項32】

如請求項27之組合物，其中該乾燥步驟包含加熱該As₂O₃產物至約-30℃及約800毫托經約60分鐘且在約-30℃及約800毫托下保持約60分鐘；加熱先前步驟之該As₂O₃產物至約-20℃及約500毫托經約60分鐘且在約-20℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該As₂O₃產物至約-5℃及約500毫托經約300分鐘且在約-5℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該As₂O₃產物至約10℃及約500毫托經約120分鐘且在約10℃及約500毫托下保持約60分鐘；及加熱先前步驟之該As₂O₃產物至約25℃及約500毫托經約60分鐘且在約25℃及約500毫托下保持在約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

【請求項33】

如請求項17之組合物，其中該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。

【請求項34】

如請求項16之組合物，其中該組合物為控制釋放之經口固體組合物。

【請求項35】

如請求項16之組合物，其囊封在膠囊中。

【請求項36】

一種用於製備包含含砷冷凍乾燥組合物或冷凍乾燥三氧化二砷(As_2O_3)之經口醫藥調配物的方法，該方法包含：

- (A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；
- (B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；
- (C) 篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；
- (D) 視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末中；
- (E) 視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末中以產生該 As_2O_3 經口調配物。

【請求項37】

如請求項36之方法，其中使該 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：

- (I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；
- (II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；
- (III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及
- (IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液。

【請求項38】

如請求項37之方法，其中該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。

【請求項39】

如請求項37之方法，其中所添加鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末量的約

10%至約100%。

【請求項40】

如請求項37之方法，其中該酸包含鹽酸(HCl)。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中該HCl為約6M HCl。

【請求項42】

如請求項37之方法，其中添加該酸至該容器中以調節該pH至約7.2。

【請求項43】

如請求項37之方法，其中該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。

【請求項44】

如請求項37之方法，其中添加該界面活性劑至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

【請求項45】

如請求項36之方法，其中該冷凍乾燥步驟包含：

(A) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及

(B) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中該冷凍步驟包含在約-50°C至約0°C範圍內之溫度冷凍該 As_2O_3 溶液。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該 As_2O_3 溶液在約-40°C冷凍至少約6小時。

【請求項48】

如請求項45之方法，其中該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：

(I) 在約-40℃至約50℃範圍內之至少一個溫度乾燥該 As_2O_3 產物約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；

(II) 藉由逐漸使溫度自約-40℃至約50℃範圍內之至少一個第一溫度升高至約-40℃至約50℃範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及

(III) 在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間。

【請求項49】

如請求項45之方法，其中該乾燥步驟包含在約-30℃及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在-20℃及500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約-5℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約10℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約60分鐘；及在約25℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

【請求項50】

如請求項45之方法，其中該乾燥步驟包含加熱該 As_2O_3 產物至約-30℃及約800毫托經約60分鐘且在約-30℃及約800毫托下保持約60分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-20℃及約500毫托經約60分鐘且在約-20℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-5℃及約500毫托經約300分鐘且在約-5℃及約500毫托下保持約120分鐘；加

熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 10°C 及約 500 毫托經約 120 分鐘且在約 10°C 及約 500 毫托下保持約 60 分鐘；及加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約 25°C 及約 500 毫托經約 60 分鐘且在約 25°C 及約 500 毫托下保持在約 180 分鐘至 300 分鐘範圍內之時間。

【請求項51】

如請求項36之方法，其中該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。

【請求項52】

如請求項36之方法，其另外包含用該經口調配物填充膠囊。

【請求項53】

一種呈適於口服之固體劑型的醫藥組合物，該組合物包含含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項54】

如請求項53之醫藥組合物，其另外包含至少一種增積劑及至少一種潤滑劑。

【請求項55】

如請求項53之醫藥組合物，其中該組合物係由包含以下步驟之方法製備：

- (A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；
- (B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液以產生凍乾預混物；
- (C) 篩選該凍乾預混物以產生冷凍乾燥 As_2O_3 粉末；
- (D) 視情況添加至少一種增積劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末中；
- (E) 視情況添加一或多種潤滑劑至該冷凍乾燥 As_2O_3 粉末中以產

生該 As_2O_3 經口調配物。

【請求項56】

如請求項55之醫藥組合物，其中該使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中包含：

(I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；

(II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；

(III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及

(IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液。

【請求項57】

如請求項56之醫藥組合物，其中該鹼化劑包含氫氧化鈉(NaOH)、碳酸鈉(Na_2CO_3)或其混合物。

【請求項58】

如請求項56之醫藥組合物，其中所添加鹼化劑的量為該 As_2O_3 粉末量的約10%至約100%。

【請求項59】

如請求項56之醫藥組合物，其中該酸包含鹽酸(HCl)。

【請求項60】

如請求項59之醫藥組合物，其中該 HCl 為約6M HCl 。

【請求項61】

如請求項56之醫藥組合物，其中添加該酸至該容器中以調節該pH至約7.2。

【請求項62】

如請求項56之醫藥組合物，其中該界面活性劑包含月桂基硫酸鈉；Tween 80®； β -環糊精；泊洛沙姆；生育酚聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)中之至少一者。

【請求項63】

如請求項56之醫藥組合物，其中添加該界面活性劑至約0.5% v/v至約4.0% v/v，但不超過約50% As_2O_3 濃度。

【請求項64】

如請求項55之醫藥組合物，其中該冷凍乾燥步驟包含：

- (A) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及
- (B) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項65】

如請求項64之醫藥組合物，其中該冷凍步驟包含在約-50°C至約0°C範圍內之溫度冷凍該 As_2O_3 溶液。

【請求項66】

如請求項65之醫藥組合物，其中該 As_2O_3 溶液在約-40°C 冷凍至少約6小時。

【請求項67】

如請求項64之醫藥組合物，其中該乾燥包含以下三個條件中之至少一者：

- (I) 在約-40°C至約50°C範圍內之至少一個溫度乾燥該 As_2O_3 產物

約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間；

(II) 藉由逐漸使溫度自約-40℃至約50℃範圍內之至少一個第一溫度升高至約-40℃至約50℃範圍內之至少一個第二溫度來乾燥該冷凍 As_2O_3 約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間，其中該至少一個第二溫度高於該至少一個第一溫度；及

(III) 在約300毫托至約1000毫托範圍內施加真空至該冷凍 As_2O_3 產物約5分鐘至約500分鐘範圍內之時間。

【請求項68】

如請求項64之醫藥組合物，其中該乾燥步驟包含在約-30℃及約800毫托下加熱該 As_2O_3 產物約60分鐘；在-20℃及500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約-5℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約120分鐘；在約10℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約60分鐘；及在約25℃及約500毫托下加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物約180分鐘至300分鐘範圍內之時間。

【請求項69】

如請求項64之醫藥組合物，其中該乾燥步驟包含加熱該 As_2O_3 產物至約-30℃及約800毫托經約60分鐘且在約-30℃及約800毫托下保持約60分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-20℃及約500毫托經約60分鐘且在約-20℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約-5℃及約500毫托經約300分鐘且在約-5℃及約500毫托下保持約120分鐘；加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約10℃及約500毫托經約120分鐘且在約10℃及約500毫托下保持約60分鐘；及加熱先前步驟之該 As_2O_3 產物至約25℃及約500毫托經約60分鐘且在約25℃及約500毫托下保持在約180分

鐘至300分鐘範圍內之時間。

【請求項70】

如請求項55之醫藥組合物，其中該增積劑包含甘露醇；及/或其中該一或多種潤滑劑包含滑石及/或硬脂酸鎂。

【請求項71】

如請求項53之醫藥組合物，其中該組合物為控制釋放之經口固體醫藥組合物。

【請求項72】

如請求項53之醫藥組合物，其囊封在膠囊中。

【請求項73】

一種膠囊，其包含約1 mg如請求項53之醫藥組合物。

【請求項74】

一種膠囊，其包含約5 mg如請求項53之醫藥組合物。

【請求項75】

一種膠囊，其包含約10 mg如請求項53之醫藥組合物。

【請求項76】

一種膠囊，其包含約20 mg如請求項53之醫藥組合物。

【請求項77】

一種套組，其包含如請求項53之醫藥組合物及其使用說明書。

【請求項78】

一種包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於經口投與個體之藥劑。

【請求項79】

一種包含含砷冷凍乾燥組合物之醫藥組合物的用途，其用於製造用於治療有需要病患之癌症的藥劑。

【請求項80】

如請求項79之用途，其中該癌症為血液惡性病。

【請求項81】

如請求項80之用途，其中該血液惡性病為急性骨髓性白血病；急性非淋巴球性白血病；骨髓母細胞性白血病、前髓細胞性白血病；慢性骨髓單核細胞性白血病；單核細胞性白血病；紅白血病；急性嗜中性白血病；骨髓發育不良症候群；急性前髓細胞性白血病；慢性淋巴球性白血病；慢性骨髓性白血病；毛細胞白血病；骨髓增生性贅瘤；霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)；非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)；骨髓瘤；巨細胞骨髓瘤；惰性(indolent)骨髓瘤；局部骨髓瘤；多發性骨髓瘤；漿細胞骨髓瘤；硬化性骨髓瘤；孤立性(solitary)骨髓瘤；和緩型(smoldering)多發性骨髓瘤；非分泌性骨髓瘤；骨硬化性骨髓瘤；漿細胞白血病；孤立性漿細胞瘤；及髓外漿細胞瘤中之至少一者。

【請求項82】

如請求項80之用途，其中該血液惡性病為急性前髓細胞性白血病(APL)。

【請求項83】

如請求項82之用途，其中該APL為新診斷的APL。

【請求項84】

如請求項82之用途，其中該APL為復發性或難治性APL。

【請求項85】

如請求項81之用途，其中該骨髓增生性贅瘤為骨髓纖維化真性紅血球增多症及原發性血小板增多症(essential thrombocythemia)中之一者。

【請求項86】

如請求項79之用途，其中該藥劑係每日投與。

【請求項87】

如請求項79之用途，其中該藥劑以約1 mg至約50 mg之單劑量範圍投與。

【請求項88】

如請求項79之用途，其中該藥劑係以約0.1毫克/公斤體重至約0.3毫克/公斤體重之單劑量範圍投與。

【請求項89】

如請求項79之用途，其中該病患先前已用或目前正用化學療法及/或輻射治療。

【請求項90】

如請求項89之用途，其中該藥劑係與一或多種化學治療劑組合使用。

【請求項91】

如請求項89之方法，其中該化學治療劑係在該藥劑之前、之後或同時投與。

【請求項92】

一種用於使包含三氧化二砷之原始API粉末的表面積增加約5×至約80×的方法，其包含以下步驟：

(A) 使As₂O₃粉末溶解於水性介質中以形成As₂O₃溶液，包含以下

步驟：

(I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；

(II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；

(III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及

(IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液；及

(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(V) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及

(VI) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項93】

一種用於使三氧化二砷粉末在水中或在醇中之溶解度增加約2×至約30×的方法，該方法包含以下步驟：

(A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；

(II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；

(III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及

(IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液；及

(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(V) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及

(VI) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項94】

一種用於使含砷醫藥組合物之分解增加超過包含三氧化二砷之原始 API 至少五倍的方法，該方法包含以下步驟：

(A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使 pH 為約 12 或 12 以上；

(II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該 pH 至約 7 至約 8；

(III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及

(IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液；及

(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(V) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及

(VI) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項95】

一種提供個體砷之口服生物可用性的方法，其中該口服生物可用性

為靜脈內投與含砷醫藥組合物之約50%至約100%範圍內，該方法包含以下步驟：

(A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(I) 添加鹼化劑至容器中之 As_2O_3 粉末中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以使pH為約12或12以上；

(II) 添加酸至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，以調節該pH至約7至約8；

(III) 視情況，添加界面活性劑至該容器中，攪拌或不攪拌及添加或不添加水，及

(IV) 視情況，添加水至該容器中，攪拌或不攪拌，以產生 As_2O_3 溶液；及

(B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液，包含以下步驟：

(V) 冷凍該 As_2O_3 溶液以產生冷凍 As_2O_3 產物；及

(VI) 乾燥該 As_2O_3 產物以產生該含砷冷凍乾燥組合物。

【請求項96】

如請求項16之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物包含在約2微米至10微米D(90)尺寸範圍內之粒子。

【請求項97】

如請求項16之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物包含D(90)尺寸比包含三氧化二砷之原始API粉末的粒子尺寸小約10倍至約50倍的粒子。

【請求項98】

如請求項16之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物包含BET表面積

在約 $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $5 \text{ m}^2/\text{g}$ 範圍內之粒子。

【請求項99】

如請求項16之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物包含BET表面積比包含三氧化二砷之原始API粉末的表面積大約 $2\times$ 至約 $80\times$ 的粒子。

【請求項100】

如請求項16之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物與包含三氧化二砷之原始API粉末相比多約 $2\times$ 至約 $30\times$ 倍溶於冷水或醇中。

【請求項101】

如請求項16之組合物，其中該含砷冷凍乾燥組合物溶於冷水或醇中係在該冷凍乾燥組合物比該冷水或該醇約 $4 \text{ g}/100 \text{ g}$ 至約 $60 \text{ g}/100 \text{ g}$ 範圍內。

【請求項102】

如請求項53之醫藥組合物，其中如由ICP-OES所量測，該醫藥組合物的分解為包含三氧化二砷之原始API粉末的分解的約 $5\times$ 至約 $15\times$ 。

【請求項103】

一種呈膠囊形式之口服劑型，其重量為100個單位且包含：

(I) 提供10個單位三氧化二砷及5個單位月桂基硫酸鈉之量的含砷冷凍乾燥組合物；

(II) 73個單位之量的甘露醇；

(III) 1個單位之量的滑石；及

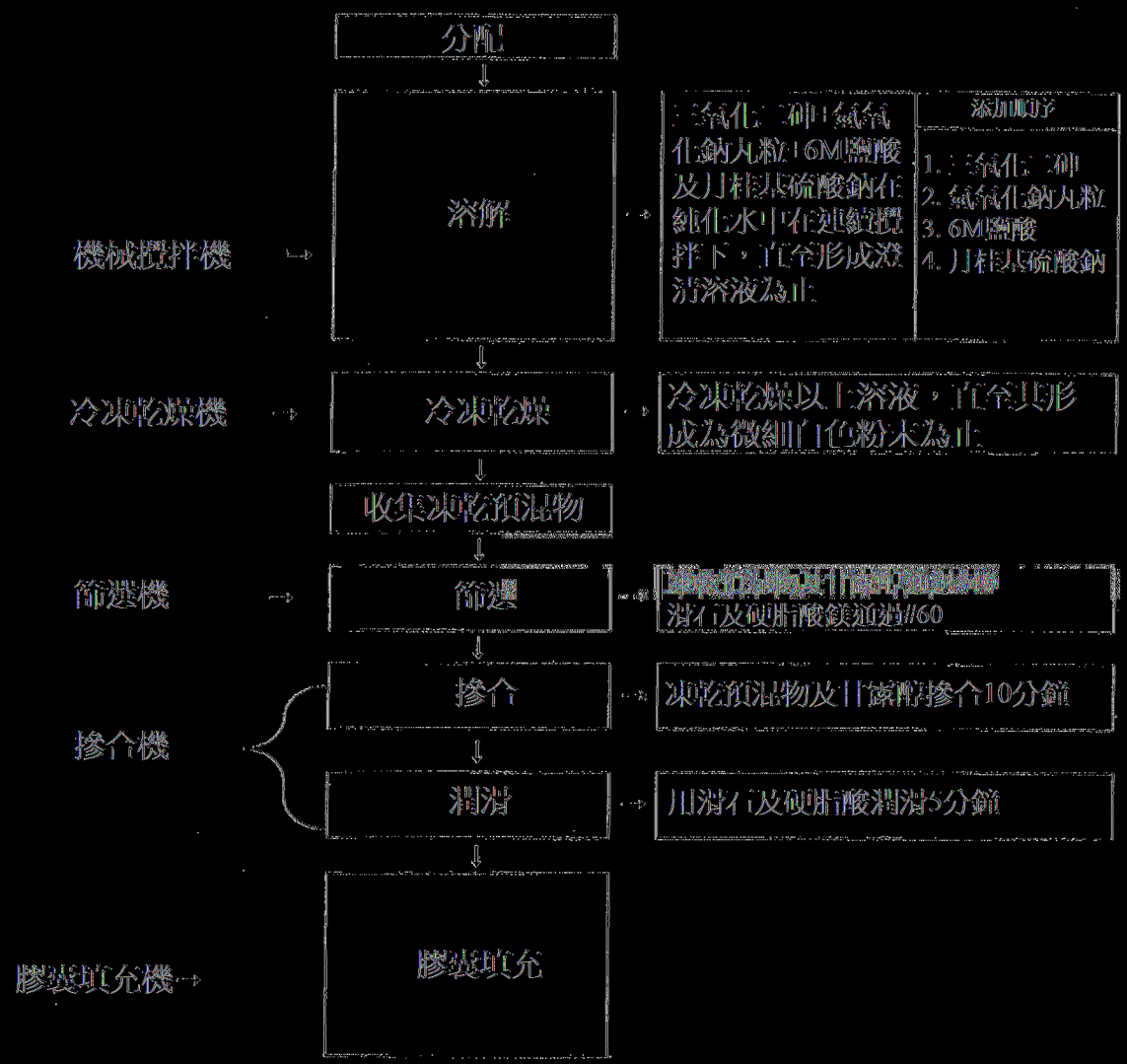
(IV) 1個單位之量的硬脂酸鎂；

其使得該組合物之總重量為100個單位。

【請求項104】

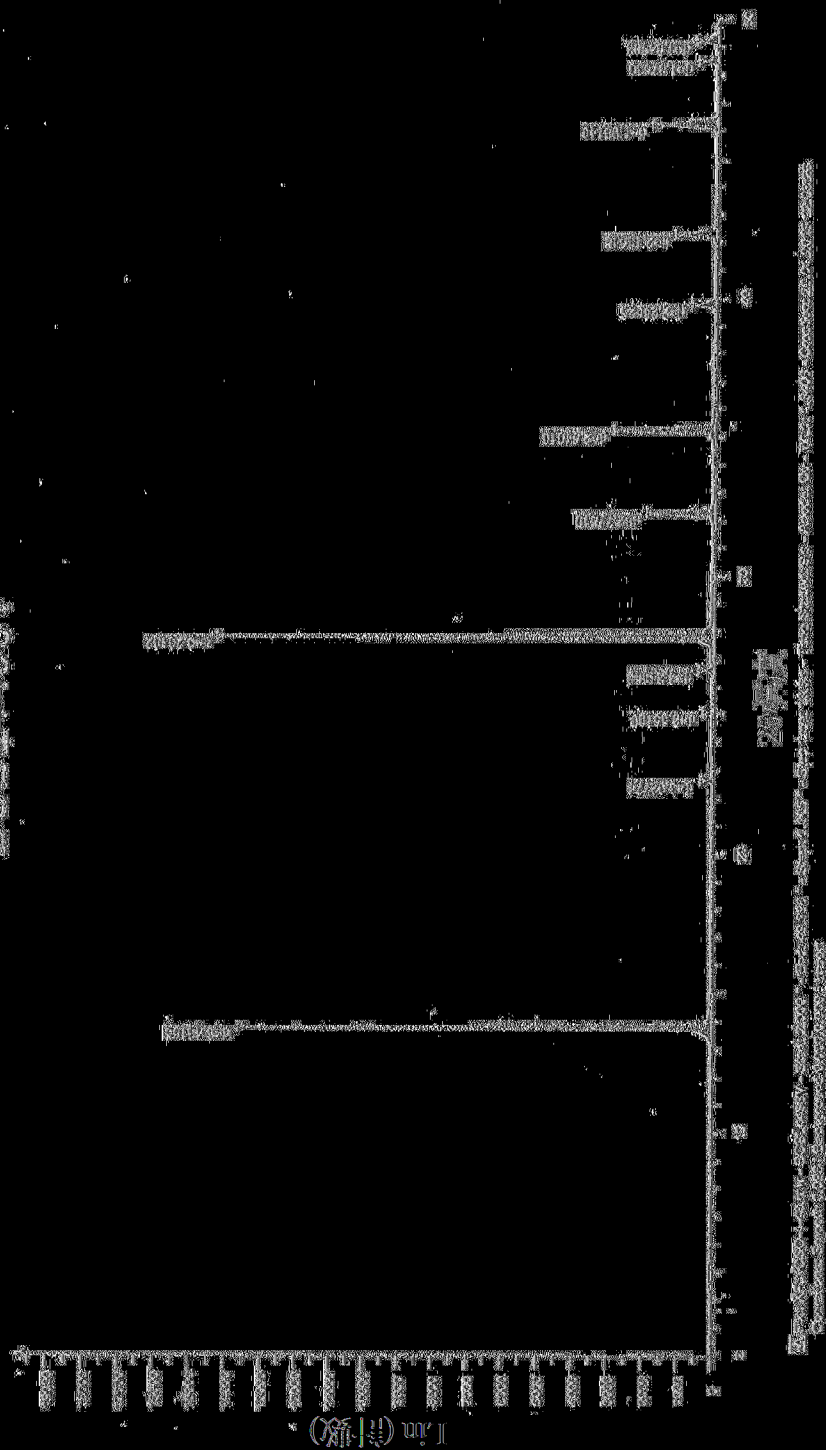
如請求項103之膠囊，其中該膠囊重量為10 mg、50 mg、100 mg或200 mg。

圖0 方法流程圖：



(圖2)

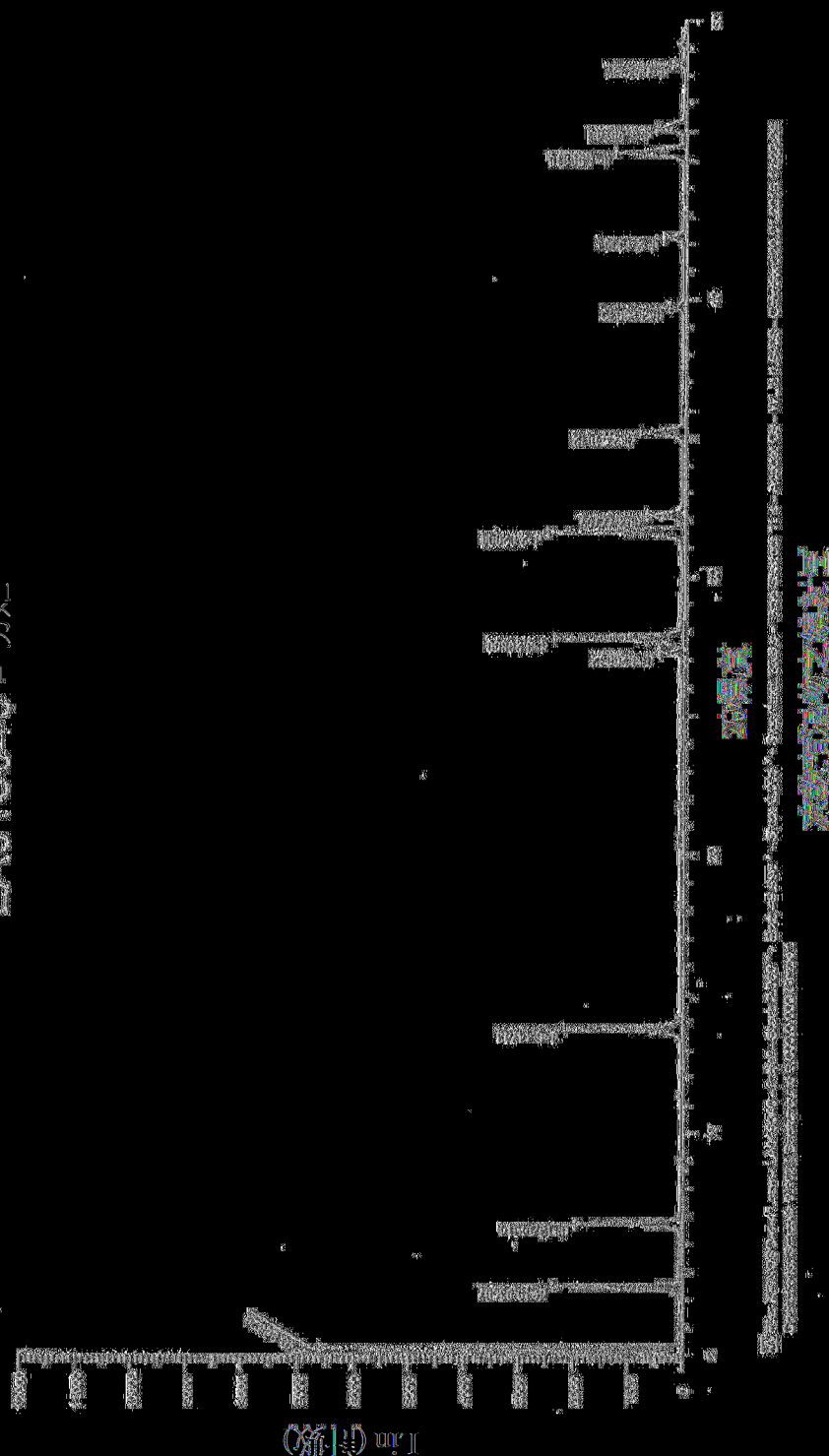
BCBL7408W



BCBL7408W

1.0m

LA01EQ4Q - 初始



LA015040 - 臺灣省立美術館

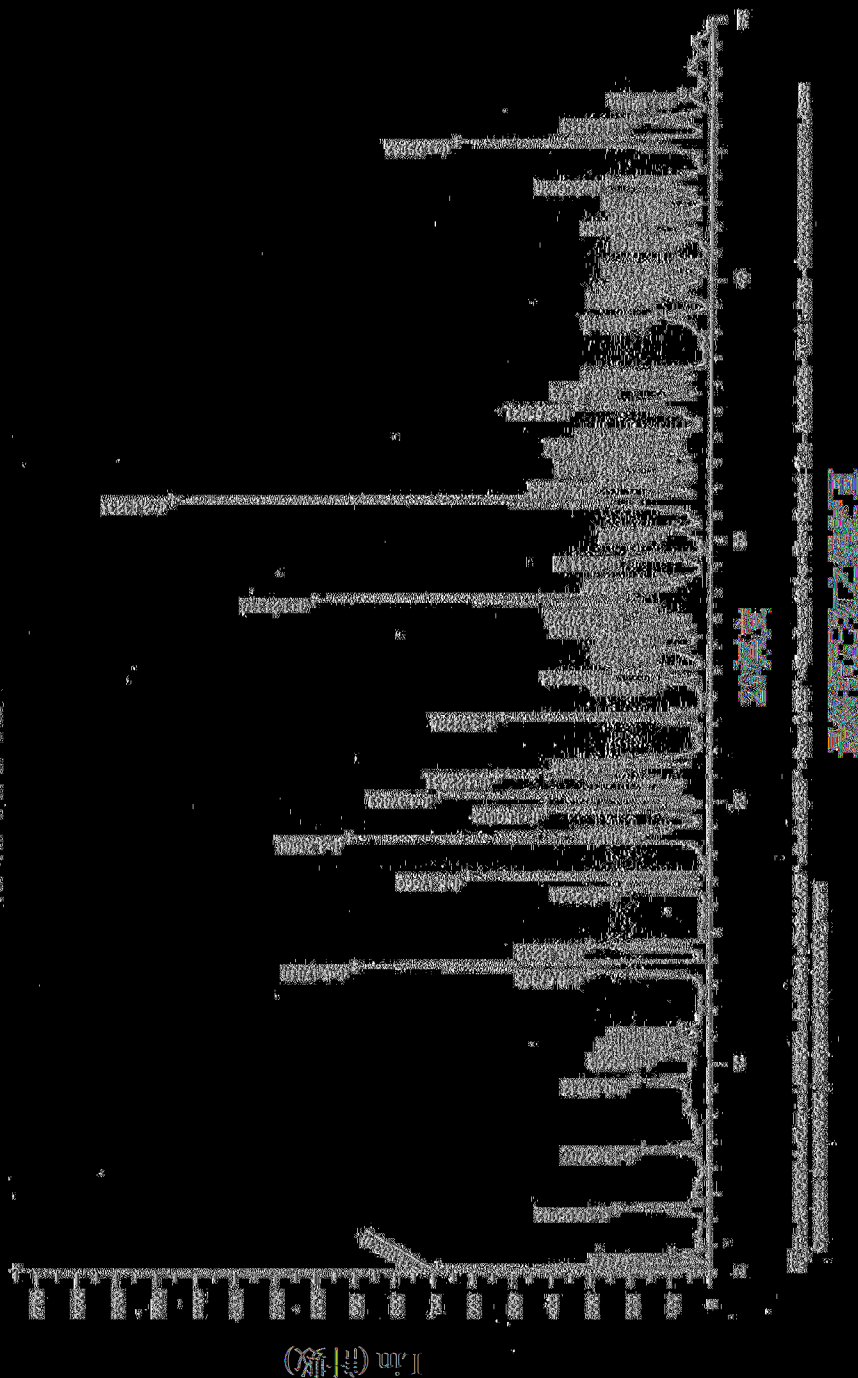
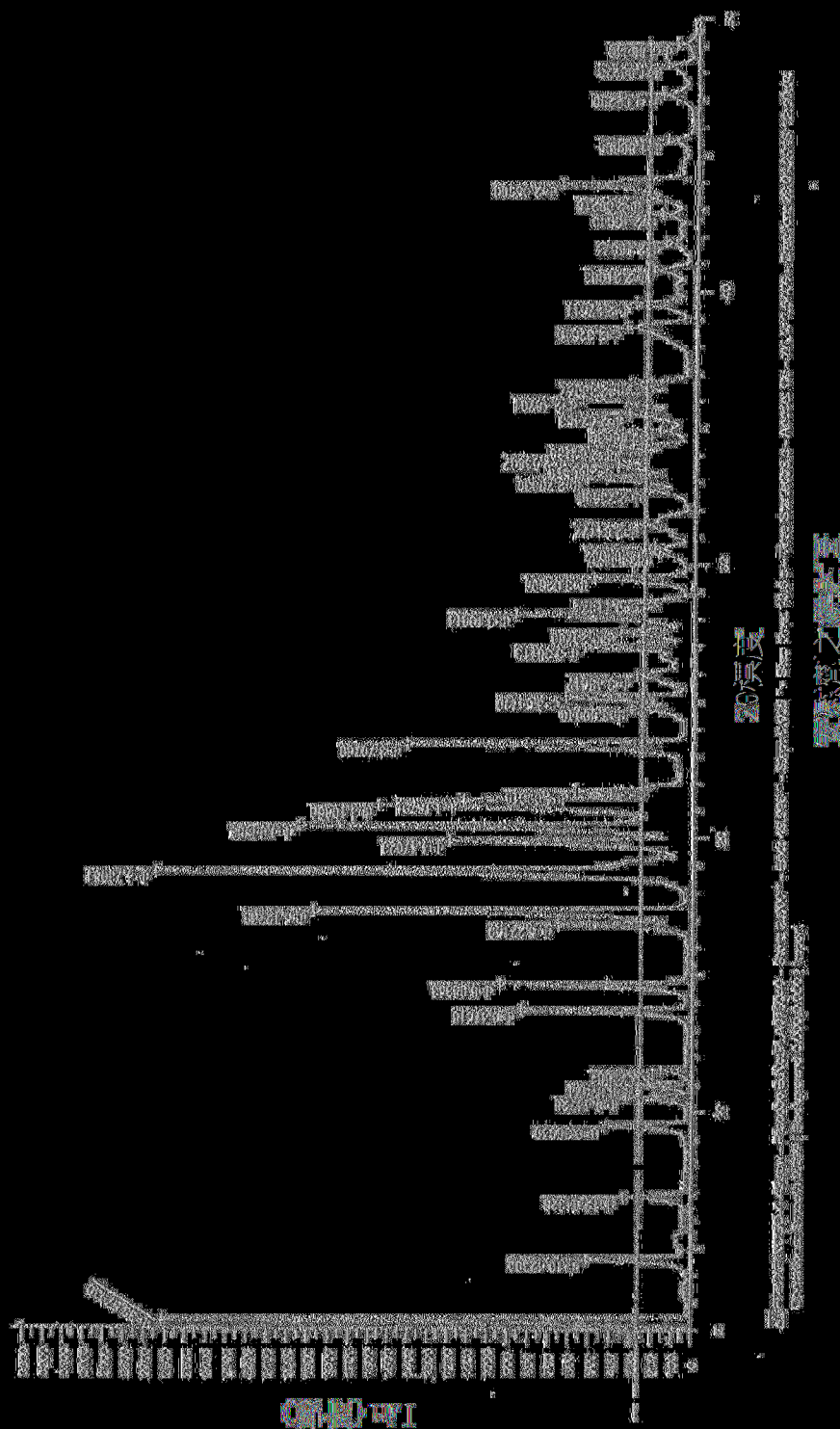


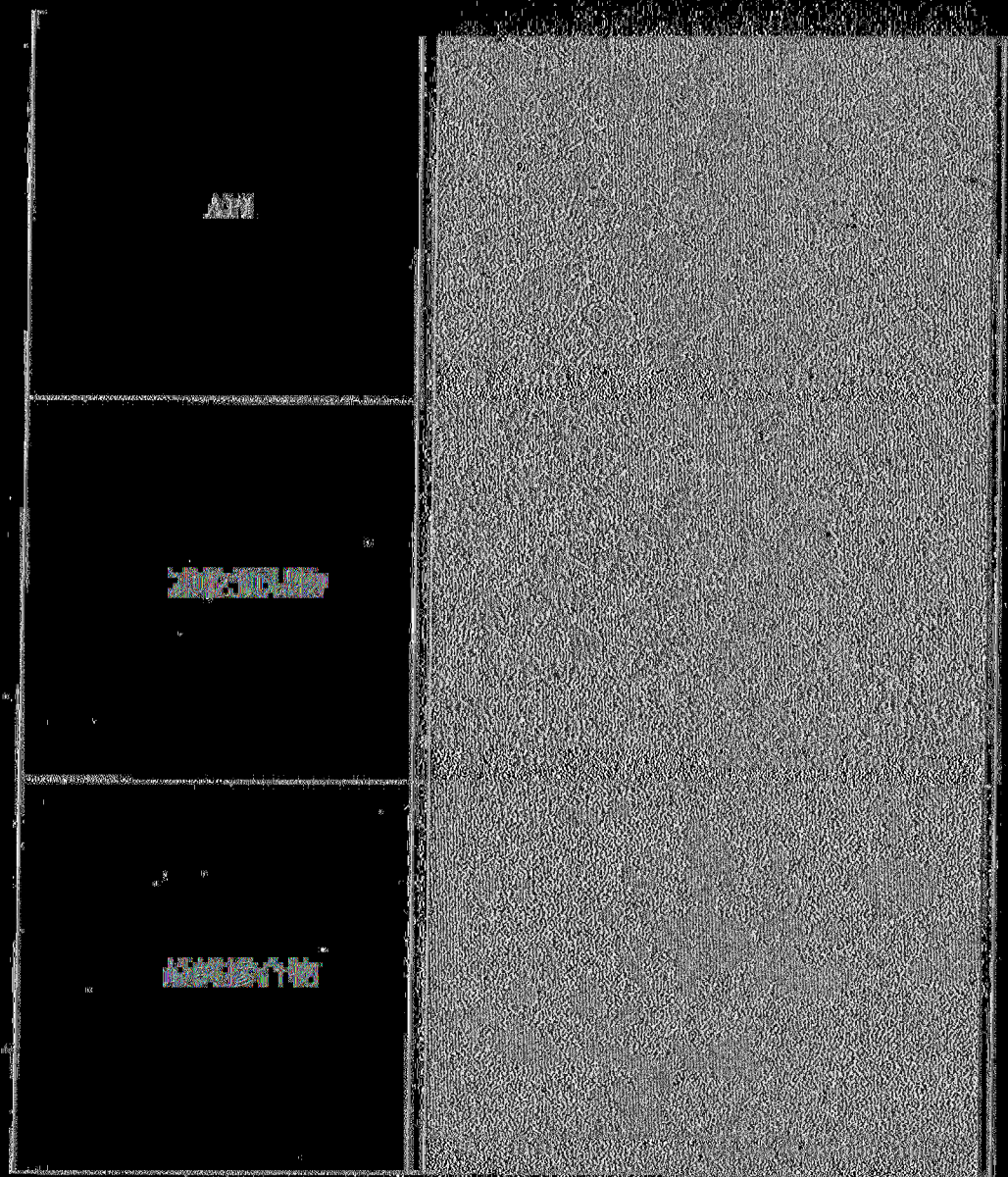
圖 1 (計數)

圖 2

圖 3

【圖 4】

[illegible]



[(1/1)]

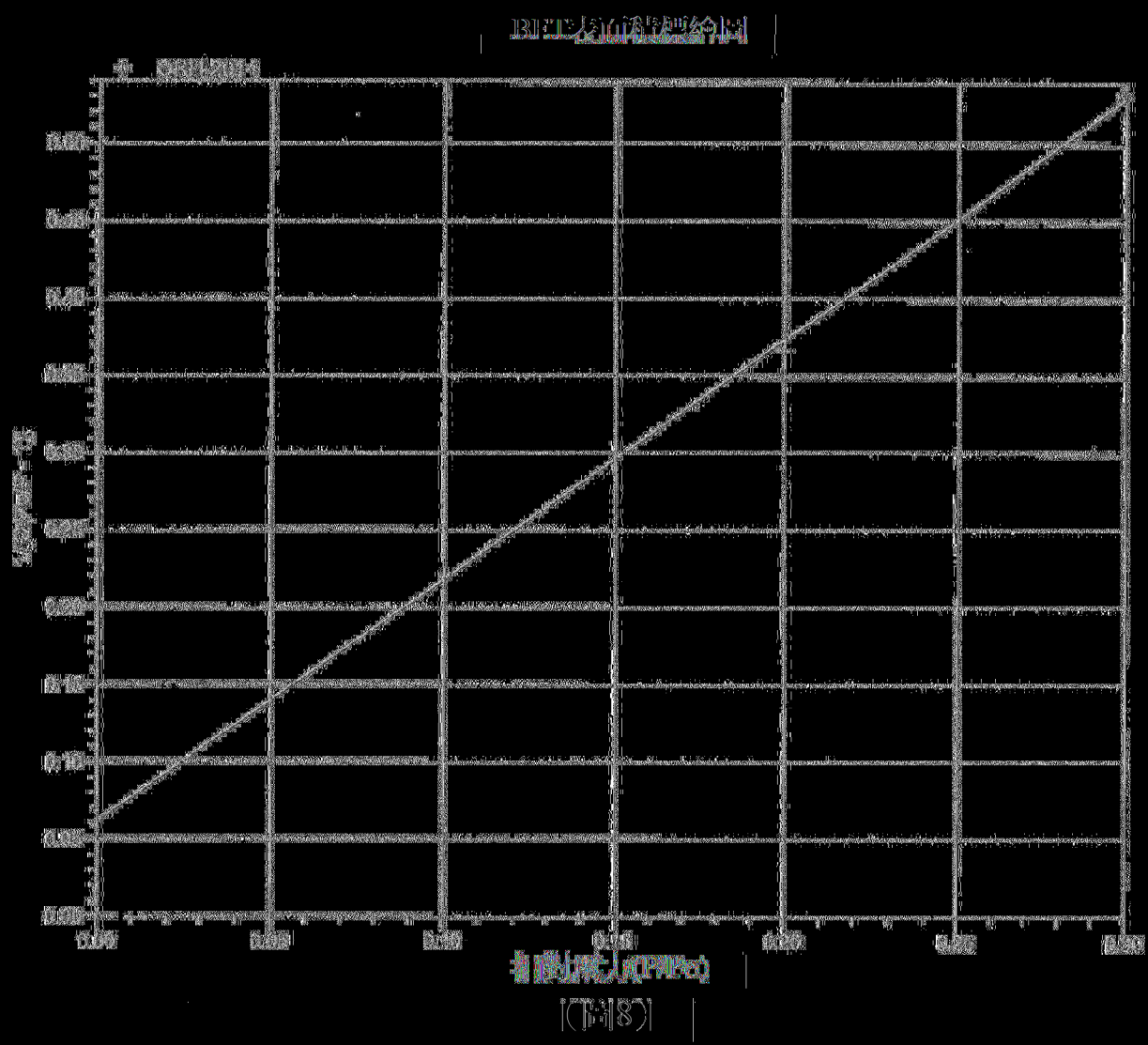


表 1 示出本発明の例示的な実施形態の特性。

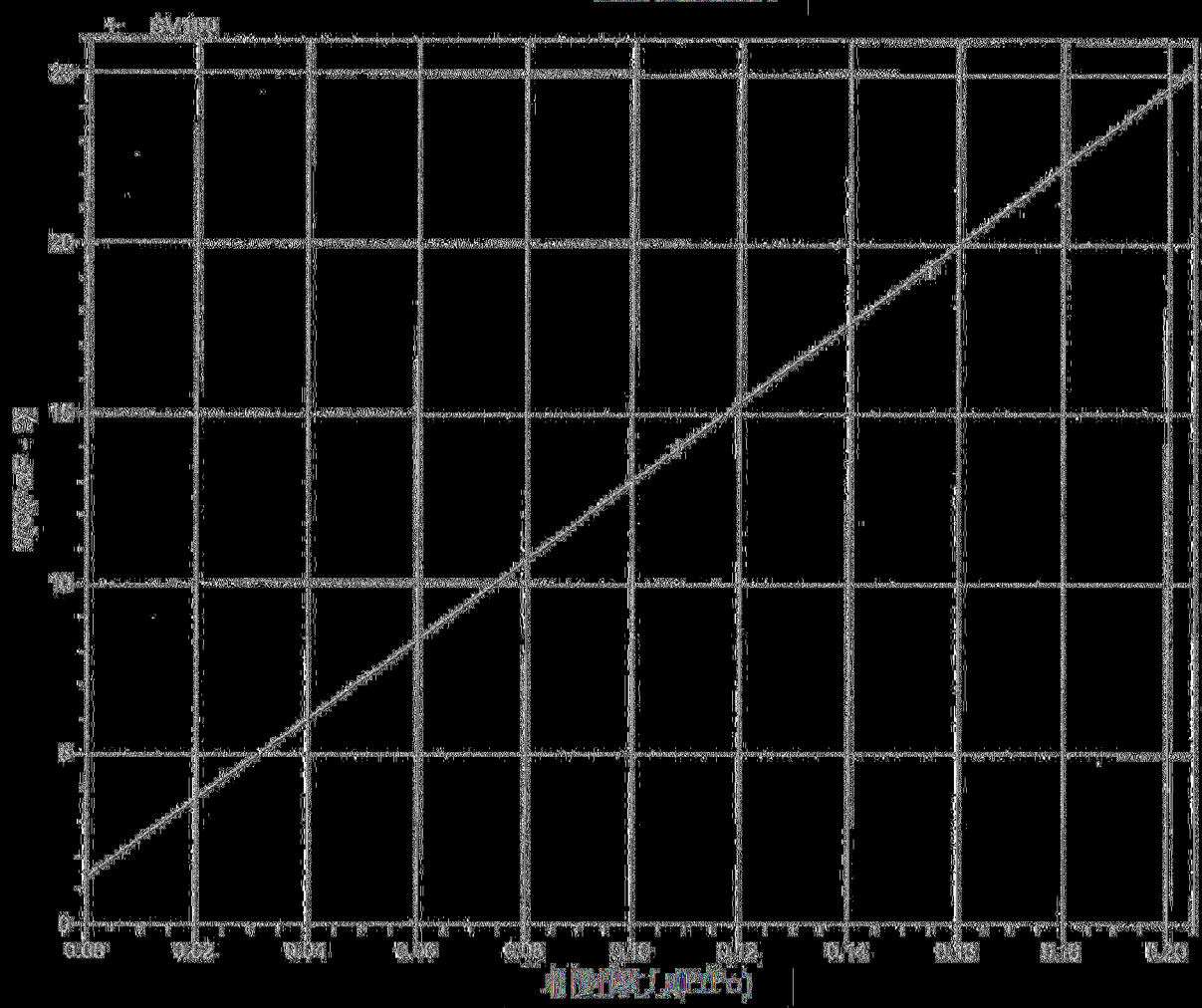


図 1

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於製備含砷冷凍乾燥組合物(LCCA)之方法，該方法包含：

- (A) 使 As_2O_3 粉末溶解於水性介質中以形成 As_2O_3 溶液；及
- (B) 冷凍乾燥該 As_2O_3 溶液。